

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1938 — N° 23

Les Hyperplasies de l'Endomètre

(diagnostic histologique, classification, nosologie)

Travail de la Clinique Obstétricale (Professeur Laffont)
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Professeur Montpellier)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1938

PAR

BUROU Georges Félix

Ex-Interne des Hôpitaux

né le 6 Septembre 1910 à Tarbes (Hautes Pyrénées)

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT, Professeur de Clinique obstétricale.....	Président
CABANES, Professeur de Clinique gynécologique	Juges
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique .	
FERRARI, Agrégé (Chirurgie).....	

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1938 — N° 23

Les Hyperplasies de l'Endomètre

(diagnostic histologique, classification, nosologie)

Travail de la Clinique Obstétricale (Professeur Laffont)
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Professeur Montpellier)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1938

PAR

BUROU Georges Félix

Ex-Interne des Hôpitaux

né le 6 Septembre 1910 à Tarbes (Hautes Pyrénées)

MEMBRES DU JURY :

MM. LAFFONT, Professeur de Clinique obstétricale.....	Président
CABANES, Professeur de Clinique gynécologique	Juges
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique .	
FERRARI, Agrégé (Chirurgie).....	

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN.....	MM. LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
DOYEN HONORAIRE.....	HERAIL (*, I. ☼).
ASSESEUR.....	COSTANTINI (O. *, ☼, I. ☼).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. AUBRY (O. *, ☼, I. ☼).
Clinique gynécologique.....	CABANES (*, ☼, I. ☼).
Clinique chirurgicale.....	COSTANTINI (O. *, ☼, I. ☼).
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (I. ☼, ☼, O. ☼).
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☼).
Médecine légale.....	GIRAUD (O. *, ☼, I. ☼).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge.....	LAFFONT (O. *, ☼, I. ☼).
Anatomie.....	LEBLANC (*, ☼, I. ☼).
Thérapeutique.....	LEBON (*, ☼, A. ☼).
Clinique chirurgicale infantile et d'or- thopédie.....	LOMBARD (*, ☼, I. ☼).
Chimie biologique et médicale.....	GIBERTON (A. ☼).
Pharmacie.....	MUSSO (*, I. ☼).
Bactériologie.....	PINOY (*, I. ☼).
Clinique psychiatrique.....	POROT (I. ☼).
Physique médicale.....	PORTES (*, ☼, I. ☼).
Anatomie pathologique.....	MONTPELLIER (I. ☼).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cuta- nées.....	RAYNAUD (*, ☼, I, ☼)
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (☼, I. ☼).
Physiologie.....	TOURNADE (O. *, ☼, I. ☼).
Histologie et Embryologie.....	COURRIER (*, ☼, I. ☼).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie.....	WUNSCHENDORFF (I. ☼).
Clinique ophtalmologique.....	TOULANT (*, ☼, A. ☼).
Hygiène, hydrologie et climatologie..	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, ☼, I. ☼).	MM. HERAIL (*, I. ☼).
POUJOL (*, I. ☼).	WEBER (*, ☼, I. ☼).

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. H. ABOULKER (*, ☼, A. ☼).
--	------------------------------

AGRÉGÉS

Médecine.....		MM. BENHAMOU (*, ☼, A. ☼).
Histologie.....		LACROIX (A. ☼).
Chirurgie.....		N...
Obstrétique.....	SABADINI	N...
Anatomie pathologique.....	MOGGI (*, A. ☼).	HOUEL (*, ☼, I. ☼).
Anatomie.....	N...	RIBET (☼, A. ☼).
Chimie médicale.....	N...	ROQUES (A. ☼).
Histoire naturelle pharmaceutique.	N....	MONNET
Physiologie.....		
Pharmacie.....		

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie.....	MM. BATTEZ.
Chirurgie.....	DUBOUCHER (I. ☼).
	FERRARI (I. ☼).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MA MERE

A MON PERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549019_0016

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT

En hommage d'admiration, de reconnaissance et de respectueuse affection.

AUX MEMBRES DE MON JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CABANES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTPELLIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRARI

A MES MAITRES DES HOPITAUX

STAGE

1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR ARDIN-DELTEIL
(*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD.

EXTERNAT

1930 MONSIEUR LE DOCTEUR E. GOINARD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD.

1931 MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYNAUD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT.

INTERNAT PROVISOIRE

1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYNAUD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTANTINI.

INTERNAT

1933 MONSIEUR LE DOCTEUR ABOULKER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT.

1934 MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GILLOT.

1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CABANES.

1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRARI.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT.

Ce travail a été conçu, au cours de nos stages d'Interne et d'Assistant à la Clinique Obstétricale. Nombre de préparations microscopiques examinées, concerne des malades que nous avons pu suivre dans le Service et à la Consultation de Gynécologie de la Maternité dont le roulement est particulièrement important.

Nous tenons à en remercier notre Maître, Monsieur le Professeur LAFFONT. Nous lui devons en outre, notre orientation et l'ensemble de notre formation obstétricale. Il nous permet de poursuivre à ses côtés notre vie hospitalière, et nous en comprenons tout le prix. Qu'il veuille bien accepter l'hommage respectueux de notre affectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur MONTPELLIER a bien voulu mettre à notre disposition l'importante collection histologique que possèdent ses laboratoires de Faculté et d'Hôpital. Ce travail lui appartient en grande part dans sa réalisation. Nous lui savons gré de la grande attention avec laquelle il en a suivi l'élaboration.

Nous tenons à remercier Monsieur le Docteur LAFARGUE dont l'aide nous fut précieuse en ce qui concerne la partie technique de nos recherches.

Nous devons une particulière gratitude à Monsieur le Docteur FULCONIS, Assistant de la Consultation de gynécologie de la Maternité, pour la bienveillance qu'il nous a témoignée en cette occasion, en signalant à notre attention toutes les malades susceptibles de nous intéresser.

Introduction Plan

L'hyperplasie de l'endomètre, lésion essentiellement bénigne, est une affection fréquente aux deux extrémités de la vie génitale de la femme. Elle est susceptible de s'accompagner de métrorragies plus ou moins abondantes et rebelles, dès la puberté, durant la période d'activité génitale, et surtout pendant et après la ménopause. En clinique gynécologique, le diagnostic en est cependant rarement posé. Les traités classiques font une vague description de la « métrite hémorragique », ou quand ils parlent d'hyperplasies de l'endomètre, lui font une part insignifiante.

Par contre, le terme d'hyperplasie est plus souvent employé au laboratoire d'anatomie pathologique, à l'occasion de protocoles de curettages biopsiques pratiqués dans la grande majorité des cas, pour suspicion de cancer. En pareille occurrence d'ailleurs, le gynécologue s'est trop longtemps contenté de la simple réponse « biopsie négative », sans trop attacher d'importance au développement donné par le laboratoire à la description des lésions d'hyperplasie.

Un tel état de choses est en voie de s'amender. Seule pouvait l'expliquer la simplification excessive du diagnostic gynécologique, réduit trop longtemps aux quelques affections courantes : métrite, fibrome, polype, cancer, kyste...

Les acquisitions considérables de ces dernières années, dans le domaine de l'hormonologie sexuelle ont fait naître de nouveaux chapitres de pathologie gynécologique, et plus particulièrement de pathologie fonctionnelle. D'autre part, la question se pose aujourd'hui du rôle des hormones dans la pathogénie

d'affections antérieurement rangées dans le cadre des états inflammatoires, ou des tumeurs bénignes, ou encore même des tumeurs malignes.

En ce qui concerne plus particulièrement l'endomètre, la connaissance de sa physiologie normale et de sa physiopathologie a bénéficié grandement des notions récentes d'endocrinologie sexuelle. Parallèlement d'intéressants progrès ont été réalisés par les méthodes d'exploration clinique de la muqueuse du corps utérin (Lipiodo-diagnostic, endoscopie, biopsie de muqueuse).

Et l'on est arrivé aujourd'hui à la lumière des travaux de MORICARD, à considérer l'histologie de l'endomètre comme l'un des meilleurs critères de l'exploration fonctionnelle génitale féminine.

Notre travail représente en quelque sorte l'application à l'hyperplasie de l'endomètre de ces données modernes. Il est cependant limité à quelques points particuliers d'histologie, de physio-pathologie et de nosologie.

Notre plan est le suivant :

1°) L'évolution des idées dans la conception des hyperplasies de l'endomètre, sous forme d'historique.

2°) Un rappel de l'histo-physiologie normale de l'endomètre.

3°) L'exposé des notions classiques d'anatomie pathologique. La description analytique des lésions et leur classification purement histologique.

4°) L'étude des faits qui légitiment l'hypothèse de l'intervention d'un facteur hormonal dans la pathogénie des hyperplasies hormonales.

5°) Les difficultés du diagnostic histologique et les problèmes particuliers de nosologie qu'elles sou-

lèvent. Entre autres, le rôle de l'inflammation qui nous paraît devoir être admis dans un groupe d'hyperplasies ; la confusion qui règne dans la conception de l'adénome ; et enfin la question de la nature précancéreuse de certaines hyperplasies.

Chapitre I

Historique

L'hyperplasie de l'endomètre différemment dénommée et différemment interprétée suivant les époques et les Auteurs, a suscité depuis près d'un siècle de nombreux travaux tant en France qu'à l'étranger.

Elle a été bien connue et bien décrite cliniquement par RÉCAMIER et ses élèves (1846-1850) et plus tard par NÉLATON. La curette imaginée par RÉCAMIER, fournit un moyen d'étude nouveau, qui va permettre de réviser complètement les vieilles notions relatives aux maladies de l'endomètre. A cette époque déjà une bonne description des caractères anatomiques principaux est établie.

ROKITANSKI, SCANZONI (1863), POZZI, en reprennent l'étude, et en 1875, OLSHAUSEN en publie une série de cas sous le nom d'*Endométrite hyperplasiant chronique*.

DUNCAN (1879), RUGE (1879), l'interprètent comme une *endométrite à forme glandulaire*, présentant des modifications histologiques comparables à celles de la phase menstruelle.

L'origine et la nature inflammatoire de la lésion endométriale est communément admise. Les termes couramment employés sont ceux d'*endométrite diffuse fongoïde*, d'*endométrite polypeuse kystique*, d'*endométrite hypertrophique*, *interstitielle* et *glandulaire*.

Le premier, VON BRENNER (1882) met en doute la nature purement inflammatoire de la lésion et introduit la notion d'*hyperplasie glandulaire*. Il soutient

même avec une perspicacité prophétique que les modifications de l'endomètre sont la conséquence de perturbations ovariennes, et spécialement d'absence d'ovulation.

Son opinion est plus tard corroborée par les travaux de DE SINETY (1884), SCHMOL (1890), DRESSENS (1890), SCHAUTA, AMAN, CULLEN (1900) qui, tous, affirment la différenciation entre *les lésions inflammatoires de l'endométrite, et le processus prolifératif pur des hyperplasies*.

DODERLEIN (1896), PFANNEINSTIEL, BUMM et MENGE, apportent la preuve bactériologique de la nature microbienne des lésions.

En France, ROBIN, DOLERIS, RICHELOT, soutiennent aussi que l'hyperplasie n'est pas de nature infectieuse et séparent nettement les *métrites des fausses métrites*. « Je repousse hors du cadre de la métrite tous les troubles utérins dans lesquels je ne trouve pas à l'origine l'élément inflammatoire » (DOLERIS). DU BOUCHET et HALLE, démontrent l'absence de microbes pathogènes dans ces fausses métrites.

Ainsi, après une première période durant laquelle la nature inflammatoire infectieuse du processus est incriminée, on voit progressivement cette hypothèse perdre du terrain, pour en arriver à être combattue systématiquement par la plupart des auteurs.

*
* *

LAWSON TAIT, en 1879, avait déjà constaté l'arrêt des métrorragies après l'ablation d'ovaire scléro-kystique. CASTAN, écrit en 1898 : « Que l'ovaire soit lésé ou troublé dans son fonctionnement, si la sécrétion devient plus abondante, au phénomène physiologique : la menstruation, va succéder le phénomène pa-

thologique, la métrorragie ». BOUILLY en 1899, crée le terme de *Métrorragie d'origine ovarienne* et relate la coïncidence fréquente des kystes de l'ovaire et des métrorragies.

Cependant, ce n'est qu'en 1907 que HITSCHMAN et ADLER publient leurs travaux sur les modifications cycliques de l'endomètre normal et leur relation avec le cycle ovarien. Ils insistent sur la ressemblance de certaines images auparavant décrites comme endométrites, avec celles de la muqueuse normale à une phase déterminée du cycle.

C'est à FRAENKEL que l'on doit les premières observations exactes sur les relations chronologiques entre le cycle ovarien et le cycle utérin.

Sur les bases des connaissances apportées par les auteurs précédents de nouvelles études histologiques paraissent, relatives aux rapports de l'hyperplasie et de l'état des ovaires, qui constituent une mise au point demeurée classique. Ce sont celles de KJANGAARD (Dannemark, 1912), de SCHROEDER et NOVAK (1912-1915), de MEYER-RUEGG, de R. MEYER en 1920, et plus tard de SHAW et GRAVES. L'appellation de « *Maladie de Schroeder* » est demeurée couramment admise.

★ ★

Dès lors si l'accord semble fait sur la description des lésions histologiques, encore que quelques divergences subsistent, comme nous le verrons, à propos des états dits pré-cancéreux et adénomateux, l'interprétation étiopathogénique a suscité et suscite encore de nombreux travaux tendant à démontrer la *nature hormonale* de l'affection.

En France, FORGUES et MASSABUAU *avaient déjà insisté* sur les lésions de l'appareil folliculaire.

COTTE dans son ouvrage sur les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, décrit l'hyperplasie glandulaire au chapitre des métrorragies fonctionnelles.

Une étude d'ensemble de LECÈNE et MOULONGUET résume assez bien l'état de la question en 1932. C'est d'ailleurs LECÈNE qui a proposé l'appellation moderne d'*hyperplasie muqueuse utérine*, la séparant nettement des processus inflammatoires d'une part, des néoplasies bénignes et malignes d'autre part, il la range dans le cadre des dystrophies, des *dysmétries*. Il reconnaît à la théorie de l'*origine ovarienne* de la dystrophie, une valeur indiscutable pour nombre de cas, mais pense qu'elle ne peut être « tenue pour une théorie générale, parce que beaucoup de faits lui échappent ».

Les études plus modernes ont bénéficié des dernières acquisitions d'hormonologie gynécologique.

SIEBKE, SCHUSCHIANA, CHEVALIER et BONTOUX, BULLIARD et DOUAY ont pratiqué des dosages d'hormones dans le sang et l'urine des femmes atteintes d'hyperplasie de l'endomètre.

La production d'hyperplasie expérimentale a été tentée et réalisée chez l'animal ou chez la femme par SZARKA KAUFMANN, NOVAK, TIETZE, ALLEN, CLAUBERG, BURCH et ses élèves, ZONDEK, WERNER et COLLIER, DAMM, IVERSEN et JOERGENSEN, HOFBAUER, ZUKERMANN et MORSE, LIPSCHUTZ, LACASSAGNE.

Récemment, CORNIL et MOSINGER, à propos des métrorragies de la ménopause et post-ménopausique publient une étude détaillée des états hyperplasiques de l'endomètre. Ils placent l'hyperplasie dans le cadre des « *Métroses, processus réactionnels de l'utérus, d'origine corrélative, dus à une perturbation des cor-*

relations entre les glandes endocrines et le système neuro-végétatif d'une part, l'utérus d'autre part ». La partie originale de leur travail porte sur l'intérêt diagnostique et pathogénique, des dosages dans le sang et l'urine de la folliculine et des prolans.

Enfin, derniers venus, les progrès réalisés en matière d'exploration fonctionnelle de l'appareil génital, par l'application de l'*exploration cyto-hormonale de Moricard* apportent aux théories hormonales de l'hyperplasie endométriale un appoint considérable, tout au moins pour un grand nombre de cas. Cette méthode utilise de plus en plus la *biopsie de muqueuse utérine* pratiquée à l'aide d'instruments divers. (KLINGER et BURCH, HOFFMANN, NOVAK, RANDALL, COTTE).

*
* *

L'évolution des idées, dans l'interprétation pathogénique des lésions hyperplasiques de l'endomètre, est assez curieuse à considérer. A l'époque où l'inflammation résume presque toute la pathologie, la théorie inflammatoire connaît une grande vogue. Plus tard les acquisitions d'endocrinologie démontrent que, de façon indiscutable, beaucoup d'hyperplasies sont de nature hormonale. Mais, cette nouvelle théorie, suffit-elle à expliquer tous les cas d'hyperplasie ? Rien n'est moins certain. Et il est à se demander si les auteurs n'ont pas commis pour elle, « la même erreur d'enthousiasme que les gynécologues « de 1850 à 1860 pour la théorie inflammatoire ». (IVERSEN).

Chapitre II

L'endomètre normal

Les modifications histologiques de l'endomètre au cours de la vie génitale de la femme, sont à l'heure actuelle bien connues, et parfaitement décrites dans la plupart des traités classiques. Cependant, il ne nous semble pas inutile de reprendre leur étude à la lumière de certains travaux récents.

En effet, les auteurs américains se basant sur l'examen de biopsies de muqueuse utérine faits en très grand nombre, et pratiquées chez le même sujet jusqu'à quatre fois au cours d'un même cycle menstruel, ont précisé certains caractères de la cytologie, et ont confirmé les données antérieures basées sur l'étude de pièces opératoires, ou de débris de curettage. Les principaux travaux sont ceux de BARTHELEMEZ, de CAMPBELL, de HERELL et BROTHERS...

En France, MORICARD a contribué à faire de l'étude de la cytologie de l'endomètre, le meilleur test d'exploration fonctionnelle de l'appareil génital féminin, situant au second plan la valeur des dosages d'hormones dans le sang et l'urine. Il s'est particulièrement appliqué à décrire dans le détail la cytologie fine, et spécialement, les modifications du vacuome dans les cellules de l'épithélium glandulaire.

Pour la clarté de l'exposé, nous croyons utile de décrire en détail les modifications de l'endomètre au cours des étapes les plus importantes de la vie génitale : cycle menstruel, début de la grossesse, ménopause. Après cette étude analytique, nous rappellerons ce qu'il faut entendre par exploration cyto-hormonale.

I. — L'ENDOMETRE AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL

Aux anciennes divisions du cycle en phases menstruelle, post-menstruelle, d'intervalle, de repos, pré-menstruelle, nous préférons le mode de division couramment admis aujourd'hui en :

- phase folliculaire ;
- phase lutéinique ;
- menstruation.

DURANT LA PHASE FOLLICULAIRE, le phénomène marquant observé sur les coupes d'endomètre est la PROLIFERATION CELLULAIRE qui se traduit par de nombreuses mitoses, tant dans le stroma que dans l'épithélium des formations glandulaires. L'activité proliférative de l'endomètre pendant ces deux premières semaines du cycle ne peut être mise en doute ; elle est précoce ; elle a même déjà commencé quand finit l'écoulement menstruel ; elle persiste avec une importance égale jusqu'au douzième ou quinzième jour. A l'approche de l'ovulation, en effet, elle ralentit ses effets et s'éteint progressivement. Ainsi la phase folliculaire du cycle correspond à la phase « proliférative » de l'endomètre.

PENDANT LA PHASE LUTEINIQUE, la prolifération de l'endomètre est considérablement ralentie, presque nulle ; le nombre des mitoses insignifiant. Par contre, des signes de DIFFERENCIATION CELLULAIRE apparaissent dans l'épithélium des formations glandulaires dont l'activité sécrétoire, nulle jusque là, s'accroît de jour en jour. Ils se manifestent aussi au niveau des cellules du chorion et cette « phase de différenciation » reflète l'action sur

l'endomètre de l'hormone lutéinique. Ces phénomènes s'atténuent à l'approche des règles.

L'EPOQUE DE L'OVULATION correspond pour l'endomètre à une période de transition, marquée par la coexistence des signes de l'activité proliférative à son déclin, et de ceux de l'activité sécrétoire au début.

LA MENSTRUATION annoncée sur des coupes d'endomètre par la congestion et l'infiltration leucocytaire consiste en l'extravasation de sang, et la chute de la presque totalité de la muqueuse.

Ces différentes modifications vont être exposées dans le détail par la description de coupes d'endomètre normal prélevé à la fin de chaque semaine du cycle, et au jour le jour, à l'époque de l'ovulation et pendant la menstruation.

L'endomètre à la fin de la première semaine

Une coupe d'endomètre prélevé vers le huitième jour présente un aspect bien typique, celui de la « prolifération précoce ». (HERELL).

L'épaisseur de la muqueuse a déjà atteint un millimètre. Les tubes glandulaires sont rectilignes et régulièrement cylindriques. Sur une coupe perpendiculaire à leur axe, ils présentent une lumière ronde que circonscrit une seule assise de cellules. Tous les tubes sont également espacés, répartis régulièrement dans le stroma, et d'un calibre à peu près égal. Il est habituel d'en compter trois à quatre par champ. Une coupe longitudinale peut intéresser de bout en bout un ou plusieurs tubes représentés par deux as-

sises cellulaires simples, qui se continuent à la périphérie avec l'épithélium de surface et dessinent vers le muscle un cul-de-sac arrondi.

L'épithélium tapissant les tubes glanduliformes est de type cylindrique bas ; beaucoup de ses cellules sont ciliées. Le noyau est, de l'avis des auteurs américains, situé au contact de la basale ; pour MORICARD, il est médian et ovalaire. L'appareil de GOLGI s'interpose entre le pôle superficiel de la cellule et le noyau, « formé, jusqu'aux environs du dixième jour par un amas réticulé et condensé, grossièrement cylindrique, fait de grains anastomosés ; vu de profil, ce vacuome apparaît comme un amas juxta-nucléaire, d'aspect vaguement rectangulaire. Vu de face, c'est au contraire une couronne qui semble surmonter le noyau.

La coloration au mucicarmin ne colore pas le cytoplasme et s'il existe un produit neutre dans la lumière glandulaire il est coloré généralement par le mucicarmin ; cet état se trouve à la fois à la partie superficielle et profonde des tubes ».

Actuellement, il est difficile d'affirmer que la muqueuse utérine ne contient pas de glycogène à cette phase, comme l'admettent la majorité des auteurs à la suite d'ABCHEIM (1915) et LONG (1919). Le glycogène est présent à cette période chez *Maccacus Rhésus*. Des recherches ultérieures seront donc nécessaires pour préciser cette notion, importante en tant que critère de l'état fonctionnel de la muqueuse utérine.

Le chorion, dans la zone basale, cette partie de l'endomètre qui va subir peu de modifications au cours du cycle, est constitué par un stroma cytogène, dans lequel baignent de nombreuses cellules fusiformes et étoilées : leur corps cellulaire est très réduit et elles ne possèdent qu'un noyau globuleux. Au voisinage

même du muscle, les éléments cellulaires tassés ont souvent un aspect en palissade. Autour des culs de sac glandulaires, ils décrivent des courbes concentriques.

Dans la zone superficielle au contraire, les cellules sont moins nombreuses, restent plus écartées les unes des autres. La coloration de la réticuline montre l'absence de formations concentriques autour des tubes glandulaires. Elle met en évidence la distension des mailles de réticuline objectivant ainsi l'œdème du chorion.

La vascularisation est surtout nette dans la zone basale parcourue de petites artères dont les parois sont pourvues de fibres élastiques et de fibres musculaires ; des capillaires étroits assez espacés les uns des autres font suite à ces vaisseaux.

L'endomètre à la fin de la deuxième semaine

L'activité de l'endomètre dans le sens de la prolifération persiste et s'intensifie durant la deuxième semaine, comme en témoigne un prélèvement fait vers le quatorzième jour.

L'épaisseur de la muqueuse atteint deux millimètres à deux millimètres cinq.

Les tubes glandulaires sont toujours de formes régulièrement allongée et rectiligne.

Sur une coupe perpendiculaire à leur axe, leur lumière est régulièrement arrondie ; leur diamètre a nettement augmenté ; ils paraissent plus distendus et sont toujours circonscrits par une seule assise de cellules. Ils demeurent également espacés l'un de l'autre. Leur nombre a doublé, et l'on en compte sept à

huit par champ. Sur une coupe longitudinale, on constate leur allongement en rapport avec l'épaisseur de la muqueuse et leur forme régulièrement rectiligne.

Cette multiplication des tubes glandulaires pose le problème de leur origine.

Il est classique d'affirmer què c'est aux dépens des culs-de-sac respectés par l'effondrement menstruel que se forment les premiers tubes. On pense aussi que d'autres tubes se constituent à partir de l'épithélium de surface par invaginatio. Aucun fait ne permet d'admettre l'hypothèse de la constitution de tubes glanduliformes aux dépens du stroma.

L'épithélium de revêtement et celui qui tapisse les tubes n'ont subi aucune modification. Les cellules ne présentent aucun signe de différenciation ; le nombre des mitoses semble moins important.

Le chorion, toujours œdémateux, est plus dense et plus fibrillaire, sans présenter cependant d'organisation spéciale.

L'endomètre de transition. (ovulation)

Des prélèvements quotidiens faits du treizième au seizième jour montrent des modifications cytologiques qui traduisent le ralentissement de l'activité folliculaire et le début de l'activité inténique, modifications dont la coexistence caractérise bien cette courte période. Ce sont, dans l'ordre chronologique :

- 1°) La rétrocession importante des mitoses ;
- 2°) L'ascension des noyaux ;
- 3°) La tortuosité et l'enroulement des tubes glanduliformes.

La rétrocession des mitoses a déjà été signalée sur

la coupe d'endomètre précédemment examinée. Elle ne fait que s'accroître.

Pour CAMPBELL, la première manifestation de l'activité lutéinique est l'ascension des noyaux dans les cellules de l'épithélium glandulaire. Ainsi se forme après les colorations usuelles, une couche claire, très nettement visible, « clear zone », semblable à celle que HISAW avait décrite chez le singe. Cette modification frappante, spécifique de l'activité du corps jaune, commence dans la région haute des glandes et se propage de la superficie vers la profondeur de l'endomètre, n'affectant que peu les culs-de-sac glandulaires.

Les colorations électives montrent que cette « clear zone » est occupée par des masses de glycogène qui poussent le noyau vers la lumière glandulaire.

L'élargissement et l'allongement prononcé des cellules bordant la lumière glandulaire produisent un accroissement très rapide du volume des glandes et provoquent à la fois leur enroulement et leur tortuosité. Cet enroulement facile à reconnaître est le critère d'activité lutéinique admis par tous les auteurs. Il devient particulièrement net les jours suivants.

A cette période de transition, on peut donc trouver, sur une coupe d'endomètre de grandes différences d'un champ à l'autre : par place, les cellules sont encore de type folliculaire, ailleurs elles marquent déjà l'activité lutéinique.

L'endomètre à la fin de la troisième semaine

Sur une coupe d'endomètre à la fin de la troisième semaine se lisent déjà des particularités qui suffisent

à identifier l'influence lutéinique dont témoignent les signes de différenciation et de sécrétion.

L'épaisseur de la muqueuse a encore augmenté et atteint trois millimètres à trois millimètres cinq.

Les glandes ont très nettement subi un commencement d'enroulement autour de leur grand axe. Cet enroulement paraît être particulièrement net sur des coupes perpendiculaires à la surface de la muqueuse. Les glandes ont des contours sinueux, leur axe dessine assez régulièrement une courbe sinusoidale. Une coupe parallèle à la surface montre qu'elles sont dilatées et que leur nombre est d'environ de six à sept par champ ; leurs contours apparaissent encore assez régulièrement arrondi.

L'épithélium cylindrique bas s'est mue en épithélium cylindrique pur. La cellule s'est à la fois allongée et élargie très nettement.

Le glycogène que décèlent des colorations spéciales (carmin de Best, lugol) apparaît à la base de la cellule et s'y maintient pendant deux à trois jours comme le montrent les prélèvements quotidiens ; il commence ensuite son ascension. Plus tard il est amassé à l'apex et souvent détermine des protusions arrondies, faisant saillie dans la lumière. Les colorants ordinaires qui dissolvent le glycogène, font apparaître au début l'image de la « clae zone ». Les jours suivants elles donnent l'impression d'un mélange des terminaisons superficielles des cellules. Déjà, à ce stade, on peut trouver du glycogène sécrété dans la lumière.

Le noyau de la cellule est basal et sphérique. Les mitoses se montrent très rares.

La mucine n'apparaît qu'après le glycogène : les colorants électifs ne montrent pas son existence dans la cellule mais seulement dans la lumière.

Les globules de graisse ne sont présents normalement ni dans les cellules ni dans les sécrétions.

L'appareil de GOLGI augmente quelque peu en largeur et en épaisseur, avec une tendance à la dispersion, mais sans changement important ni dans sa structure ni dans sa position (CAMPBELL, MORICARD).

Les cellules du stroma ont augmenté en nombre et en volume. L'organisation des fibrilles, à peine ébauchée dans le courant de la deuxième semaine, atteint son plein développement. Le grillage collagène offre des aspects morphologiques assez différents, mais il dessine autour des culs-de-sac glandulaires et des vaisseaux, des courbes concentriques toujours bien apparentes. KREISS et RIGAUT, reprenant les travaux de HERMANN, de SCHROEDER, de SEKIBA et de WERMTER sur le grillage collagène et son évolution cyclique parallèle à l'évolution glandulaire, font jouer un rôle particulièrement important à l'élément conjonctif dans certaines métrorragies.

L'endomètre à la fin de la quatrième semaine

L'endomètre atteint sa hauteur maxima qui est d'environ quatre millimètres.

Il présente maintenant l'aspect lutéinique parvenu à son apogée.

L'enroulement des glandes et les tortuosités qu'elles décrivent sont caractéristiques. Une coupe intéressant l'épaisseur de la muqueuse offre un aspect typique qui a fait l'objet de comparaisons diverses suivant les auteurs, dont la plus expressive est celle avec la coupe d'un coquillage spirale.

Cet enroulement, très marqué dans la couche moyenne de l'endomètre où les tortuosités glandulai-

res semblent refouler les cellules du stroma vers la surface, est moins net aux deux extrémités de la glande. Ainsi, l'endomètre se trouve divisé en trois couches :

a) La couche superficielle, la compacte, faite de tubes à peu près rectilignes, relativement rares et séparés de plages de stroma.

b) La couche moyenne, la spongieuse, faite de nombreuses glandes contournées avec peu de stroma interposé.

c) La couche profonde, la basale qui, comme nous l'avons déjà fait remarquer est peu affectée par les modifications cycliques.

Les glandes ont des contours très irréguliers, festonnés. La formation d'épines intracanaliculaires faites d'un axe conjonctif tapissé de cellules glandulaires pénétrant la lumière est très caractéristique de cette phase.

L'épithélium devient cylindrique, haut. Le noyau sphérique se situe nettement au pôle basal de la cellule. Les mitoses demeurent toujours très rares.

L'activité sécrétoire des glandes est maintenant très évidente. Comme sur les coupes précédentes, les colorations électives font apparaître la présence de glycogène en grande abondance à l'apex des cellules, et dans la lumière.

L'appareil de GOLGI, maintenant dispersé, apparaît sous forme de grains qui diffusent transversalement par rapport au grand axe de la cellule et ces vacuoles tendent à descendre vers le noyau dont elles entourent la partie apicale. (MORICARD).

« Le pôle apical de la cellule est devenu fortement mucicarminophile (MORICARD). Cependant, cette affi-

nité reste partielle et n'existe que dans la partie tout à fait superficielle du pôle apical.

Sur les préparations colorées par le mucicarmin suivant la méthode de MASSON, après fixation par la technique de DA FANO, on a un aspect très caractéristique. Le noyau est dans la partie basale de la cellule, il est coloré en bleu. A son contact, vers le pôle apical, on trouve le vacuome formé par des grains noirs imprégnés par l'argent. Au-dessus du vacuome, le cytoplasme est coloré en jaune clair, et le bord libre de la cellule qui représente son pôle apical est coloré en rouge par le muci-carmin. On a ainsi une image d'ensemble très caractéristique et qui peut être un excellent critère morphologique de l'état prémenstruel ». (P. HOON).

Le chorion présente les mêmes modifications que sur les coupes précédentes. Rappelons la formation d'épines conjonctives qui constituent l'axe de festons observés sur la paroi du tube glandulaire (BICACHOWSKI).

Ainsi l'endomètre a atteint sa différenciation maxima et il importe de bien connaître ces images normales de complet développement prémenstruel qui souvent ont été confondues avec l'hyperplasie.

L'endomètre pendant la menstruation

1° Les signes histologiques prémonitoires

L'endomètre présente, tard dans la phase lutéinique, des modifications particulières, qui annoncent la venue des prochaines règles. Ce sont :

1) Pour les glandes, la disparition des signes d'activité sécrétoire. Les cellules cylindriques qui bordent

la lumière des tubes sont dépourvues de presque tout leur glycogène et leur architecture apparaît. Les tubes glandulaires s'affaissent.

2°) Dans le stroma, les cellules ont complètement perdu leur caractère fibrillaire et leur contour est maintenant polygonal. Le terme de « decidua menstrualis » est regrettable, car le glycogène, caractère spécifique de la vraie cellule déciduale fait complètement défaut dans ce cas.

L'infiltration leucocytaire et la congestion intense de la muqueuse sont très caractéristiques de cette période. Les artérioles de l'endomètre prennent une forme nettement spiralée. Les leucocytes apparaissent d'abord autour des vaisseaux, puis envahissent toute la muqueuse.

Congestion, infiltration leucocytaire, arrêt de la sécrétion ainsi qu'affaissement des glandes, sont les précurseurs du flot menstruel, qui consiste en destruction du lit des capillaires et extravasation de sang par rupture des artérioles et veinules.

2° Le flot menstruel

Des biopsies faites au jour le jour, permettent de diviser la durée de l'écoulement menstruel en deux phases. Une première de courte durée, de vingt-quatre à quarante-huit heures, pendant laquelle s'élimine toute la partie superficielle de la muqueuse : *période de perte de substance*, de « tissue loose ». Une seconde, que caractérisent en plus de l'écoulement sanglant, des phénomènes *de réparation, d'agencement* et *de migrations cellulaires* qui déjà font leur apparition.

a) Phase de perte de substance

Sur un endomètre au premier jour des règles

La surface de la muqueuse apparaît comme formée de lamelles flexueuses dont l'épithélium de revêtement est simple, polyédrique, constamment dépourvu de cils. Les lambeaux muqueux dégénèrent, se fragmentent et sont éliminés par le sang menstruel.

Les glandes affaissées, vidées de leur contenu n'ont pas, sur toute leur hauteur, le même aspect. Au contact du muscle, leur cul-de-sac large, flexueux donne à la muqueuse un aspect spongieux. Dans la couche superficielle, les cryptes glandulaires sont rares ; leur épithélium est détruit sur une partie de son étendue, et par cette brèche, le sang épanché dans le chorion gagne la lumière et la cavité utérine.

Nulle part l'épithélium ne présente de signes de sécrétion.

Le stroma est, dans sa partie profonde, semé d'amas lymphoïdes et de capillaires étroits et espacés ; dans sa partie moyenne, les capillaires dilatés présentent des points de rupture, et on observe de larges nappes arrondies ou irrégulières de sang épanché dans le chorion ; dans la zone superficielle, il est infiltré d'œdème et de leucocytes.

Sur un endomètre au deuxième ou troisième jour

En vingt-quatre à quarante-huit heures, on assiste à la dégénération et à la chute de la muqueuse dont les trois quarts à peu près, sont éliminés.

Cette perte de substance intéresse la compacte, et la presque totalité de la spongieuse. Ainsi, en quel-

ques heures il se fait « une dissolution de la couche
« interne de la muqueuse, en partie à la suite de l'in-
« filtration des cellules par le sang, en partie par le
« ramollissement ». (SCHROEDER).

b) Phase de réparation

La couche qui persiste au troisième ou au quatrième jour mesure à peine un demi-centimètre d'épaisseur. L'endomètre est comparable à celui qui demeure après curettage. Mais tandis que persiste l'écoulement, commencent déjà des phénomènes de réparation, bien décrits par HERELL, et qu'il compare à ceux qu'il avait déjà décrits avec ZELLEN, à propos de la régénération des tissus en général.

Les cellules des culs-de-sac glandulaires, qui n'ont pas été détruits, prennent part à cette restauration. Leur épithélium est le siège de quelques mitoses et l'on assiste à un agencement et à une migration cellulaire qui va se poursuivre, beaucoup plus activement, il est vrai, durant la phase folliculaire.

II. — L'ENDOMETRE APRES LA NIDATION ET AU DEBUT DE LA GROSSESSE

La fécondation se traduit sur l'endomètre par l'accentuation considérable des signes de différenciation de la période luteinique, par une importante congestion vasculaire, et, par la transformation déciduale de la cellule du chorion.

Nous ne reviendrons pas sur les détails des modifications glandulaires.

La transformation déciduale du chorion débute dans la partie superficielle, la zone compacte où les cellules sont particulièrement abondantes, et semblent refouler les formations glandulaires qui sont très espacées. Plus tard, elle se propage en profondeur au reste du chorion.

La cellule choriale durant un cycle normal avec menstruation ne subit pas de modifications très importantes, son vacuome reste limité à quelques grains juxta-nucléaires.

La transformation déciduale se traduit par des modifications particulièrement nettes :

Aux colorations ordinaires, la cellule déciduale est une cellule augmentée de volume que caractérisent son contour polyédrique, nettement apparent, et la coloration claire de son cytoplasme. Les colorants éiectifs la montrent bourrée de glycogène. La surcharge glycogénique est d'autant plus nette que la cellule est rapprochée des vaisseaux. Le vacuome est formé par un énorme amas de vacuoles.

La présence de glycogène et l'importance du vacuome sont les deux caractères spécifiques qui permettent de différencier la cellule déciduale de la cellule déciduiforme.

III. — L'ENDOMETRE A LA MENAUPOSE

A l'époque de la ménopause, durant toute la période climatérique, l'endomètre participe au processus de régression, d'atrophie qui intéresse tous les éléments de l'utérus.

Cependant, comme l'a montré R. MEYER, dès avant la ménopause, apparaissent certaines modifications structurales qu'il importe de bien connaître, car elles doivent être considérées comme physiologiques. Ce sont, d'une part l'épaississement de la couche basale de l'endomètre, d'autre part, la délimitation moins nette d'avec le myomètre. Sur l'endomètre d'une femme de trente-cinq ans, la couche basale est, en effet, épaissie de façon assez irrégulière, et en certains points, il existe une intrication plus ou moins marquée avec la musculature sous-jacente, qui peut être interprétée comme une endométriose interne débutante. L'hyperplasie endométriale, comme nous le verrons n'est souvent que l'exagération pathologique de ce processus physiologique.

Pendant la durée de la ménopause la muqueuse subit des transformations structurales progressives, (HENKE KUBARSCH). Son épaisseur diminue. Les invaginations glanduliformes diminuent en nombre et en volume ; leur lumière se rétrécit. Les cellules de l'épithélium perdent leur forme prismatique pour devenir cubique ou au contraire fusiforme ; elles ne présentent plus aucun aspect de sécrétion.

L'utérus subit dans son ensemble une involution qui débute par le col pour se propager au corps.

Après la ménopause l'endomètre présente au maximum les signes d'atrophie. Il est devenu particuliè-

rement mince, et par endroits à tel point intriqué avec le muscle, que certains faisceaux musculaires paraissent émerger dans la cavité corporeale.

Les glandes sont encore plus rares, parsemées dans un stroma comparativement abondant. Elles sont très courtes, leur lumière est très diminuée et leur épithélium aplati.

Le chorion cytogène est devenu fibroblastique, et particulièrement riche en fibrilles épaissies.

Ce sont là les caractères d'une muqueuse utérine normale ayant subi l'involution sénile.

★
★ ★

Ainsi, tout au long de la vie génitale de la femme l'endomètre est le siège d'un perpétuel remaniement, que commande et rythme le cycle ovarien, lui-même soumis à un stimulus antéhypophysaire.

L'âge de la femme d'une part, le jour du cycle menstruel d'autre part influencent doublement l'aspect histologique d'une muqueuse utérine. C'est dire qu'une préparation quelconque d'endomètre ne peut être interprétée avec le minimum de certitude, sans que soient mentionnés explicitement l'âge de la femme, et la date de ses dernières règles.

L'exploration cyto-hormonale

Il convient « d'entendre par exploration cyto-hormonale, la détermination des critères qui permettent de reconnaître sur les muqueuses génitales, la présence de l'action de la folliculine et de la lutéine.

MORICARD, réalisant le développement artificiel de la muqueuse du corps, et les menstruations folliculiniques périodiques chez une femme ovariectomisée, a précisé par des biopsies, l'état de l'endomètre au cours du traitement folliculinique ou folliculo-lutéinique. Ses observations transposées à l'étude de la pathologie gynécologique, ont servi de base à une méthode d'exploration de la fonction ovarienne : « de la présence d'un état de la muqueuse utérine on peut déduire l'existence de l'action de la folliculine ou de la lutéine. »

MORICARD a ainsi précisé, pour la muqueuse cervicale, pour l'endomètre et pour la muqueuse tubaire, des critères d'action normale, des critères de déficit, et de surcharge folliculinique ou folliculo-lutéinique.

Ces critères, n'ont de signification que s'ils sont présents ; leur absence n'implique pas fatalement la disparition de l'action hormonale. La notion de trouble de la réceptivité hormonale du tissu utérin ne doit pas être perdue de vue.

Notre intention est seulement de rappeler, en matière de conclusion du précédent exposé d'anatomie de l'endomètre quels sont à son niveau les critères de la présence d'action normale folliculinique ou folliculo-lutéinique.

Nous opposerons ces critères à propos de chaque élément de l'endomètre dans le tableau d'ensemble suivant :

LES CRITERES D'ACTION FOLLICULINIQUE NORMALE

LES CRITERES D'ACTION FOLLICULO-LUTEINIQUE NORMALE

Les tubes glanduliformes

Disposition rectiligne ;
Contours circulaires ;

Dispositions helicine ;
Contours irrégliers, frangés.

L'épithelium des tubes

Haut, cylindrique ;
Noyau médian ovalaire ;
Mitoses nombreuses.

Plus haut ;
Noyau sphérique, basal ;
Très rares mitoses.

L'activité sécrétoire de l'épithelium des tubes

Nulle.

Pôle apical faiblement ou pas colorable par le mucicarmine.

Vacuome assemblé en un amas étroit situé au contact du noyau et orienté vers le pôle apical de la cellule.

Pas de glycogène.

Très évidente.

Pôle apical fortement mucicarminophile.

Le vacuome tend à se disperser, grains dispersés transversalement et descendant le long du noyau dont ils entourent la partie apicale.

Le glycogène au pôle basal, puis au pôle apical et dans la lumière.

Le Chorion

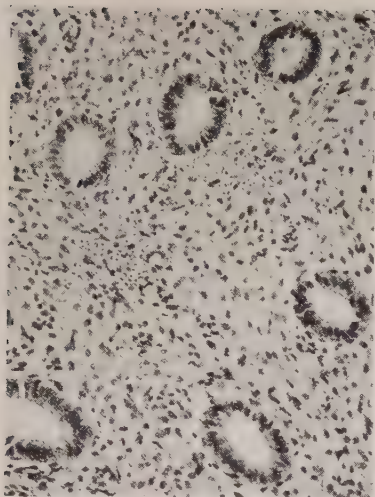
Œdémateux.

L'imprégnation de la réticuline montre l'absence de formation de la paroi du tube glandulaire et la distension des mailles.

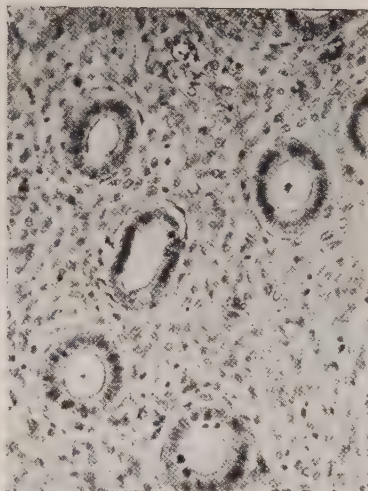
Formation d'épines qui constituent l'axe de festons observés sur la paroi des tubes glandulaires.

Organisation des fibrilles en formations concentriques aux culs-de-sac glandulaires et aux vaisseaux.

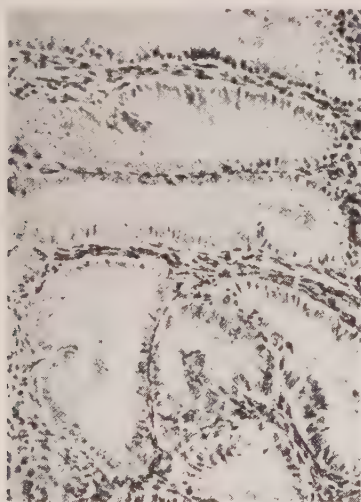
ENDOMÈTRE NORMAL



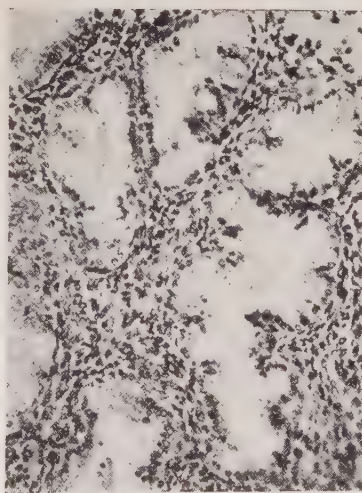
*Biopsie d'endomètre normal
au 9^e jour du cycle
(image caractéristique de la phase
folliculaire à son début)*



*Biopsie d'endomètre normal
prélevé chez la même femme
le 16^e jour du même cycle
(l'effet de la folliculaire est à son
apogée)*



*Biopsie faite le 23^e jour du cycle
chez la même femme
(l'influence lutéinique au début
est mise en évidence par la pré-
sence d'une zone claire entre les
noyaux et la basale des glandes)*



*Biopsie faite le 30^e jour du cycle
chez la même femme
(stade final de l'action lutéinique ;
irrégularité croissante de la lu-
mière glandulaire ; crêtes con-
jonctives d'aspect papillaire).*

(d'après CAMPBELL, LENDRUN et SEVERINGHAUS)

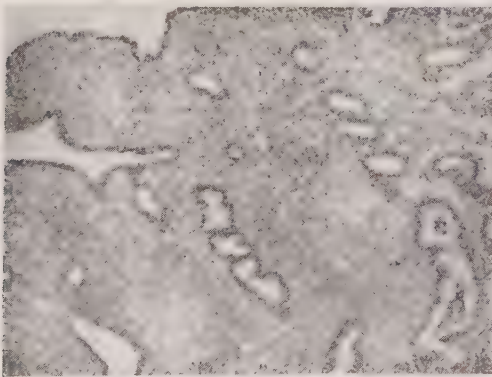
ENDOMÈTRE NORMAL



Les appareils de Golgi au stade
prolifératif de l'endomètre



Les appareils de Golgi au stade
de différenciation de l'endomètre



Biopsie d'endomètre prélevée au tout
début de la phase lutéinique (l'enrou-
lement des tubes).

(d'après CAMPBELL, LENDRUN et SEVERINGHAUS)

Chapitre III

Anatomie - Pathologique

Nous nous sommes astreints à décrire, dans ce chapitre, à propos de chaque élément de la muqueuse, le détail des différentes modifications qui s'observent au cours des diverses formes d'hyperplasies de l'endomètre.

Cette étude analytique des lésions, précédée de courts paragraphes concernant le matériel d'étude et les données de la macroscopie, est suivie de l'exposé des caractères bien particuliers qu'affectent d'une part, les rapports d'équilibre entre l'élément épithélial et le tissu conjonctif dans l'endomètre hyperplasique, d'autre part, les rapports entre le muscle utérin et la muqueuse.

Ces notions classiques sont empruntées aux articles de MOULONGUET et LECENE, de COTTE, de R. MEYER, de TAYLOR, et particulièrement de CORNIL et MOSINGER.

Nous terminons par un énoncé succinct des variétés histologiques d'hyperplasie de l'endomètre, sous forme de classification. Il n'est pas fait allusion aux formes pathogéniques dont nous réservons l'étude au chapitre suivant.

Le matériel d'études

Avant d'aborder l'étude de l'anatomie pathologique, il est bon de rappeler, sur quel matériel les différents auteurs ont basé leurs travaux.

Les pièces d'autopsie sont rares. Les pièces opératoires au contraire, beaucoup plus souvent utilisées ont le grand avantage, en tant que matériel d'étude, de permettre l'exploration totale de l'endomètre, celle des autres éléments de l'utérus, et celle des annexes.

Les débris de muqueuse retirés par curettage explorateur constituent, en pratique, le matériel courant. Ils ont l'inconvénient de ne pas intéresser la totalité de l'endomètre, en étendue comme en profondeur.

La biopsie de muqueuse utérine, dernière venue a certainement des indications restreintes, en matière de suspicion de cancer, à moins qu'elle ne soit guidée par un examen endoscopique, ou une exploration lipiodolée.

Elle est cependant de plus en plus employée. Elle seule a permis, mieux que tout autre procédé, de fixer, au jour le jour, les modifications de l'endomètre au cours du cycle normal. L'étude récente qu'en a fait CAMPBELL repose sur l'examen de cinq cents biopsies d'endomètre.

Un traumatisme minime, une hémorragie réduite, la possibilité de la pratiquer plusieurs fois, chez la même femme, au cours du même cycle menstruel constituent les avantages incontestables.

Des curettes biopsiques, (WOLKMAN, AUVRAY, DONAI) et des appareils spéciaux ont été utilisés; l'instrumentation de KLINGER et BURCH, celles d'HOFF-

MANN, de NOVAK, et de RANDALL sont les plus courantes en Amérique.

L'appareil de BURCH KLINGER se compose d'une canule utérine à laquelle est ajustée une seringue aspiratrice. Cette canule est creusée d'une fente longitudinale dont un des bords taillé en biseau, sert de curette tranchante. L'aspiration attire la muqueuse utérine dans la canule; la curette abrase ensuite la muqueuse et aspire les débris dans une seringue. Cet appareil permettrait de faire un prélèvement au cabinet du médecin sans anesthésie préalable.

Tout récemment COTTE a fait construire un outillage extrêmement simple, fait de petits tubes à bords tranchants montés sur une tige qui permet de les pousser jusqu'au fond de l'utérus.

Etude Macroscopique

L'aspect extérieur de l'utérus est variable ; parfois augmenté de volume et légèrement ramolli, il a pu donner l'impression d'un utérus gravide de deux mois environ. Cette hypertrophie serait surtout nette aux deux extrémités de la vie génitale. Souvent l'utérus est à peine augmenté de volume et de consistance normale.

A l'ouverture de la pièce, la cavité corporéale se montre tapissée d'une muqueuse dont la surface, exceptionnellement lisse, est le plus souvent irrégulière, tomenteuse, fongueuse, ou proliférante. MOULONGUET et GASNE la comparent à un tapis de haute laine. La muqueuse peut être semée de formations polypeuses plus ou moins confluentes et friables, surtout dans la région du fond.

De couleur rougeâtre, le revêtement muqueux est nettement hypervascularisé, nécrotique par places. S'il s'agit d'une forme hémorragique, la lumière utérine est encombrée de sang et de caillots.

L'endomètre, au palper, donne l'impression d'être mou, spongieux, élastique. Parfois, il semble reposer sur une base indurée, lorsque l'hyperplasie est associée à une ébauche d'endométriase.

Une coupe de la paroi utérine montre l'épaississement considérable de la muqueuse ; elle atteint dans la plupart des cas huit à dix millimètres, et parfois même quinze à vingt millimètres.

L'épaisseur du muscle peut être elle aussi augmentée mais beaucoup moins, en proportion. On y rencontre fréquemment des nodules fibromateux.

La limite entre le musculé et la muqueuse dessine une ligne généralement bien nette, régulière qui autorise à affirmer le processus bénin. Elle est contourmée, moins régulière quand existe une hyperplasie basale (R. MEYER) ou une ébauche d'endométriiose interne. Dans ces deux cas, la macroscopie ne suffit plus à écarter l'hypothèse d'un processus malin.

Ces modifications s'étendent à toute la muqueuse corporéale dans l'hyperplasie généralisée, celle que nous aurons surtout en vue. Des formes localisées ont été décrites, caractérisées par la présence d'ilôts hyperplasiques sur un fond de muqueuse normale : le départ, dans ce cas est difficile à faire entre ces formations et les polypes muqueux.

On doit compléter l'examen de la pièce opératoire par l'étude des ovaires et de ses annexes. La fréquence des kystes ovariens d'une part ; l'absence presque constante de corps jaune d'autre part, ont orienté certains auteurs vers l'hypothèse de l'origine endocrinienne de l'hyperplasie.

Dans beaucoup de cas, c'est sur des débris de curetage qu'il faut se prononcer. L'abondance des débris ramenés constitue une présomption d'hyperplasie.

Au total, en ce qui concerne l'examen macroscopique, c'est l'épaisseur excessive de la muqueuse utérine, et sa nette délimitation d'avec le muscle sous-jacent, qui permettent dans la plupart des cas de faire le diagnostic d'hyperplasie.

Etude histologique

I. — ASPECT D'ENSEMBLE

L'examen à l'œil nu d'une préparation sur lame colorée, montre en plus de l'épaisseur anormale de la muqueuse, deux aspects particuliers qui peuvent être très apparents : la présence de petits kystes, s'il s'agit d'une forme kystique très prononcée, et aussi celle d'invaginations muqueuses dans le muscle, dans les formes endophytiques.

A un faible grossissement, un caractère est commun à tous les cas : la disparition de la stratification normale, la désorganisation de la structure de l'endomètre ; et ceci quel que soit le degré d'hyperplasie, l'épaisseur de la muqueuse, la variété et la différenciation des lésions.

Il est en effet impossible de distinguer cette division plus ou moins nette en trois strates : compacte, spongieuse et basale, habituelle dans l'endomètre normal pré-menstruel. Les lésions semblent atteindre au même degré toute l'épaisseur de la muqueuse. Cette désorganisation est considérée par la plupart des auteurs comme un très bon signe. (ALBERCH, SCHROEDER, ASCHOFF, FRANKL, R. MEYER, MOULONGUET, CORNIL).

II. — ETUDE ANALYTIQUE

A un plus fort grossissement, il convient d'étudier séparément et dans le détail les lésions des différents éléments de l'endomètre :

Lésions de l'épithélium de revêtement,
Lésions des glandes et de leur épithélium,
Lésions du stroma.

Les divers éléments de l'endomètre passés en revue, il faut ensuite apprécier d'une part, leurs rapports réciproques, leur équilibre en quelque sorte ; d'autre part les rapports entre la muqueuse et le muscle.

Les lésions de l'épithélium de revêtement

L'épithélium de revêtement est souvent modifié : il peut l'être dans son ensemble ; plus habituellement il l'est seulement par places.

Voici quels peuvent être les principaux aspects de cet épithélium.

L'épithélium peut manquer et cette desquamation, parfois traumatique est assez courante dans l'hyperplasie ; il peut être modifié dans le type morphologique de ces cellules, l'épithélium étant cubique ou même aplati ; ce dernier aspect, comme nous l'avons vu, est habituel aux muqueuses séniles.

La pluristratification s'observe souvent dans l'hyperplasie. Répartie par îlots, elle affecte différentes formes :

Ou bien l'épithélium de revêtement cylindrique est doublé d'une strate nouvelle, sous-jacente, faite de petites cellules à noyau arrondi, hypercromatophile, strate appelée par CORNIL et MOSINGER « couche basale supplémentaire » ;

Ou bien, mais beaucoup plus rarement, l'épithélium est constitué de plusieurs couches de cellules plus ou moins aplaties, d'aspect paramalpighien.

La possibilité de trouver dans une muqueuse purement hyperplasique des îlots paramalpighiens mérite tout particulièrement d'être retenue. Si leur coexistence avec d'autres lésions d'hyperplasie est un appoint au diagnostic histologique, dans les cas douteux, sur des préparations de curettage notamment, de telles formations peuvent soulever de nombreuses hypothèses qu'il convient d'éliminer avant de songer à une hyperplasie (CORNIL et MOSINGER).

En premier lieu, l'on peut penser qu'un débris de muqueuse cervicale normale est venu s'adapter mécaniquement à un fragment de muqueuse du corps. Eventualité rare et facilement reconnaissable par l'examen de plusieurs champs, ou de plusieurs lames.

L'hypothèse de cancer est de toutes, celle qu'il faut éliminer avec le maximum de certitude. Nous retrouverons plus loin les éléments de ce diagnostic.

Au cours des états inflammatoires de la muqueuse, la pluristratification épithéliale de surface a été signalée : elle se rencontre de préférence dans certaines métrites chroniques, gonococciques, tuberculeuses (FRANQUE, LITZENFREY, ALTERTHUM), syphilitiques (LAFFONT). De même après un curettage sur une muqueuse de régénération elle peut être observée (WERTH).

Cette pluristratification existe également dans la muqueuse atrophique normale de la période post-ménopausique, ainsi que l'ont signalée FRITSCHÉ, MOERICK, FRANQUE, JORKENHEIM. Rien d'étonnant donc à ce qu'on la retrouve dans les formes atropho-hypertrophiques de l'hyperplasie de la ménopause, où l'on voit sur une même muqueuse des îlots atrophiques alterner avec d'autres nettement hyperplasiques.

Cette pluristratification est encore fréquente chez le nouveau-né et l'enfant prépubère (R. MEYER, FRIEDLAENDER) ; aussi la peut-on considérer chez l'adulte comme une véritable prosoplasie (MOSINGER).

Ainsi, desquamation, aplatissement et surtout pluristratification sont les trois variétés les plus courantes, des lésions de l'épithélium de surface dans les états hyperplasiques de l'endomètre.

Les lésions des tubes glanduliformes

Les modifications des tubes glanduliformes sont, de toutes les lésions rencontrées dans les états hyperplasiques de la muqueuse du corps, de beaucoup les plus caractéristiques. Ce sont d'une part, des modifications dans la disposition, dans la forme, la taille, le nombre de ces glandes, d'autre part des altérations cytologiques de leur épithélium.

a) Les types morphologiques des tubes

Sur une muqueuse normale, à un même stade, toutes les glandes ont à peu près la même morphologie : glandes tubulées, rectilignes, de la phase folliculaire ; glandes spiralées de la phase lutéinique. Elles ont le même volume et les mêmes caractères cytologiques dans un même champ et des aspects approximativement identiques d'un champ à l'autre. Enfin, la muqueuse est nettement divisée en trois couches dans la période prémenstruelle.

A l'opposé, sur une muqueuse hyperplasique, en plus de la disparition de la stratification déjà signalée, on note l'absence totale d'uniformité de volume et de structure des glandes. Cet aspect polymorphe et extrêmement capricieux des invaginations glanduliformes est le propre de l'hyperplasie.

Les différents types morphologiques empruntés par les glandes sont les suivants :

1) Tubes d'aspect normal, droits ou contournés, ronds ou festonnés. Il faut signaler à ce sujet la rareté des glandes à type différencié et sécrétant de la phase lutéinique normale ;

2) Tubes plus petits et réguliers ;

3) Tubes devenus kystiques. Nettement dilatés, ils sont de taille variable, pouvant occuper un ou plusieurs champs à un grossissement moyen et même apparaître à l'œil nu. Leur répartition elle aussi est variable : ils sont disséminés ou groupés en îlots séparés par des plages normales. Ils peuvent aussi constituer des amas plus importants. On peut même noter dans certains cas, que toutes les glandes sont devenues kystiques.

De toute façon quel que soit leur mode de répartition, les tubes kystiques donnent à la coupe un aspect d'ensemble bien particulier, de « fromage Suisse », et apportent ainsi au diagnostic un sérieux appoint.

Enfin les invaginations gladuliformes offrent un aspect différent suivant la régularité de leurs contours, tantôt régulièrement arrondis, tantôt irrégulièrement, festonnés ou serpigineux.

Parfois de leur paroi, partent des crêtes conjonctives tapissées de cellules, ou même des végétations papillaires intracavitaires (aspect cystovégétant ou cystopapillaire).

On retrouve donc à leur niveau les mêmes différences qu'à l'état normal entre une muqueuse proliférative de la phase folliculaire et une muqueuse sécrétante et très différenciée de la phase lutéinique.

Outre l'irrégularité de leur répartition et de leur forme, les tubes glandulaires semblent fréquemment

augmentés en nombre, laissant peu de place au stroma.

b) *Les lésions de l'épithélium glandulaire :*

Le même polymorphisme se retrouve dans le détail de la cytologie de l'épithélium glandulaire, même polymorphisme d'une glande à l'autre ou encore d'une portion à l'autre de la même glande.

La hauteur des cellules est variable. Tous les intermédiaires se voient entre l'épithélium très bas, endothélial, d'une glande kystique très distendue et l'épithélium cylindrique, haut, d'une glande presque normale encore.

De même, varie l'architecture cellulaire qui traduit ou bien l'absence, ou bien, à un degré plus ou moins accusé, l'activité sécrétoire, la différenciation cellulaire.

Les types morphologiques rencontrés sont les suivants :

1) Tapissant une glande d'aspect *normal*, l'épithélium est constitué d'une couche unique de cellules cylindriques, sans inclusions mucipares ou tout au moins à contenu mucoïde discret.

Il est à remarquer en effet que les signes de différenciation sont plutôt rarement observés ; sur certaines préparations cependant, et par endroits, les colorants ordinaires montrent la présence de vacuoles basales, ou apicales qui s'ouvrent dans la lumière : les colorants électifs (Carmin de Best) prouvent qu'elles sont bourrées de glycogène.

Les auteurs sont d'accord pour admettre que ces signes de différenciation, lorsqu'ils existent, n'intéressent jamais que des îlots irrégulièrement répartis ; ceci est surtout vrai de l'hyperplasie climatérique.

Cette absence ou cette pauvreté de signes de différenciation permet, même sur une muqueuse normale mais provenant d'une femme ménopausique, de reconnaître les îlots hyperplasiques qui ainsi se distinguent nettement du reste de la muqueuse (R. MEYER).

2) Les glandes devenues kystiques, présentent suivant leur degré de dilatation, un épithélium cubique ou aplati. Leur cavité est remplie de débris cellulaires et d'une substance pâle, coagulée, mucicarminophile.

Dans l'épaisseur de leur paroi et à leur intérieur, il est fréquent de rencontrer des spongiocytes, témoins de phénomènes de résorption.

3) Fréquemment les tubes glandulaires possèdent un épithélium *multistratifié* à hautes cellules cylindriques, à cytoplasme turgescent, et noyaux très chromatophiles. Les mitoses y sont fort nombreuses et l'on trouve parfois à l'intérieur des cavités, dans les formes cystovégétantes ou cystopapillaires déjà citées, de véritables proliférations papillaires de l'épithélium. Il arrive que la coupe intéresse transversalement ces proliférations papillaires en évitant leur pédicule. Ces aspects peuvent prêter à confusion avec des bourgeons cancéreux, mais ce sont de simples artifices de coupe.

4) Dans quelques cas enfin *l'atypie cellulaire* peut devenir très accusée et faire penser, même à un processus malin. On peut voir aussi, à un degré de plus, sur une même coupe, des termes de passage entre l'hyperplasie et la néoplasie.

Quel que soit le type morphologique envisagé, une remarque d'ordre général s'impose, concernant la topographie des noyaux cellulaires. Les noyaux sont

très capricieusement situés. En effet, d'un champ à l'autre, d'un tube à l'autre et même d'une cellule à l'autre, d'un même tube, le noyau est différemment placé : basal, central ou apical.

Un bel exemple nous a été fourni par le Professeur MONTPELLIER, d'inversion totale de la polarité cellulaire dans un cas d'hyperplasie de l'endomètre. La topographie apicale de tous les noyaux, l'œdème et l'imbibition du stroma, la présence de cellules conjonctives bourrées de mucicarmin et de nombreux vaisseaux, donnaient à cette coupe une structure endocrinienne.

Les lésions du stroma

Les différents éléments du stroma sont intéressés :

- Les cellules ;
- La substance fondamentale ;
- Les vaisseaux ;
- Les cellules migratrices.

a) Les cellules :

L'on sait que les cellules conjonctives normales du chorion cytogène sont considérées tantôt comme des fibroblastes, tantôt comme des éléments appartenant au système endothélial, tantôt comme des éléments bien spéciaux. Il s'agit de toute façon de cellules douées d'un pouvoir sécrétoire marqué, que l'on appelle choriocytes, qui subissent durant la grossesse la transformation déciduale.

Le stroma participe comme les glandes au processus hyperplasique, mais montre des aspects différents d'une préparation à l'autre ou sur la même coupe suivant l'endroit considéré.

Il peut être très dense, très riche en cellules présentant de nombreuses mitoses. L'hyperplasie choriocytaire dépasse souvent par comparaison l'hyperplasie épithéliale. Les états sarcomatoïdes du stroma ont été observés. Par contre, certaines plages du chorion, sont faites de tissu lache œdémateux, avec de rares cellules. La transformation déciduale ou déciduiforme des choriocytes est fréquente dans l'hyperplasie des femmes jeunes. Elle est beaucoup plus rare dans les hyperplasies ménopausiques et post-ménopausiques, mais non pas exceptionnelle comme le fait remarquer R. MEYER.

Les auteurs français ont isolé sous le nom de « métrite déciduiforme » (MOUKAYE et CHAMPY, BULLIARD et DOUAY) une variété particulière d'hyperplasie que nous étudierons à l'occasion de la classification pathogénique.

Chez la femme âgée, la transformation déciduale se fait de préférence par îlots localisés, et plus spécialement vers la partie juxta-cavitaire de la muqueuse. Les cellules sont volumineuses, à proplasma abondant et cependant, n'acquièrent qu'exceptionnellement la taille des cellules déciduales de la grossesse. Il s'agit donc plus d'une réaction déciduiforme que d'une réaction déciduale vraie.

On connaît quelques observations à réaction déciduale diffuse chez la femme post-ménopausique (observation de SELBACH, 15 ans après la ménopause).

b) *La substance fondamentale :*

Elle est normalement constituée par des fibres de réticuline. Dans l'hyperplasie, on observe une abondance en réticuline et la présence de fibres de collagène (sclérose réticulo-collagène).

c) *Les lésions vasculaires :*

On ne saurait trop insister sur la constance de l'atteinte vasculaire. Les vaisseaux sont volumineux et très nombreux. Ils ne sont plus perpendiculaires à l'épithélium de surface, mais leur direction est des plus variables. Alors que dans l'endomètre normal, on ne voit des vaisseaux volumineux que dans la basale, au cours de l'hyperplasie on les rencontre dans toute l'épaisseur de l'endomètre.

Les lésions consistent surtout en sclérose précapillaire du type fibroblastique ou hyalin, en stase avec contenu fibrinoïde, en téliangiectasie et distension simple des capillaires, en œdème souvent abondant, en foyers hémorragiques.

Fréquemment, on rencontre des zones nécrotiques accompagnées de thrombose des vaisseaux. Tout autour de ces foyers de nécrose, s'observent des hémorragies diffuses dans le stroma, et une infiltration leucocytaire identique à celle que l'on voit dans l'endomètre normal peu avant la menstruation.

« Ces zones de nécrose sont-elles la cause ou la conséquence des hémorragies, cela ne ressort pas très clairement des descriptions des différents auteurs qui ont étudié la question.

« Le processus hémorragique dans l'endomètre normal ne paraît pas être le même que celui de l'endomètre hyperplasique. En effet dans la menstruation normale, c'est la muqueuse tout entière qui se nécrose et s'élimine en vingt-quatre à quarante-huit heures. L'hémorragie se produit alors à partir des moignons vasculaires de la couche basale. Elle s'arrête rapidement.

Au contraire, dans l'endomètre hyperplasique les foyers de nécrose sont très espacés, ne s'étendent que

progressivement et souvent fort lentement. La desquamation peut être très longue à se produire et il semble que l'impossibilité de l'endomètre à subir une véritable et complète desquamation soit un facteur important d'hémorragies profuses. »

d) *Les cellules migratrices :*

Dans la muqueuse normale et notamment dans les jours qui précèdent le flux menstruel, nous l'avons vu, on rencontre de façon constante des leucocytes, lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires. Les lymphocytes sont particulièrement nombreux et peuvent constituer dans la couche basale des amas lymphoïdes, avec ou sans centre germinatif.

L'abondance des leucocytes a été signalée souvent dans l'hyperplasie, si bien que l'on a pu penser à un processus inflammatoire de nature infectieuse. En réalité, les infiltrations leucocytaires s'observent comme au niveau du sein dans les simples réactions corrélatives.

D'autre part la présence en abondance de ces leucocytes peut faire hésiter entre une hyperplasie simple et une métrite. Nous réservons d'ailleurs au chapitre de diagnostic différentiel et nosologique, l'exposé des caractères différentiels et des rapports réciproques de ces deux états de l'endomètre.

III. — LE RAPPORT D'EQUILIBRE ENTRE LE CHORION ET LES TUBES GLANDULIFORMES

Indépendamment de la disparition de la stratification, de la désorganisation structurale apparente et aussi des lésions propres à chacun des éléments de la muqueuse, on ne peut manquer de remarquer dans

presque toutes les images d'hyperplasie une déviation de l'équilibre habituellement observé dans un endomètre normal entre les espaces occupés par les tubes d'une part, et le stroma d'autre part.

Cet équilibre, bien que modifié légèrement à l'état physiologique, dans un sens ou dans l'autre, suivant l'âge, et suivant la phase du cycle, n'en existe pas moins sur toute muqueuse normale, sauf peut-être sur une muqueuse sénile post-ménopausique.

Dans l'hyperplasie, de façon générale, il est franchement rompu et très souvent en faveur de l'élément glandulaire. Au degré le plus accusé, les glandes distendues ou non, véritablement accolées les unes aux autres, basale contre basale, ne laissent plus au stroma qu'un espace très restreint. Sur certaines préparations l'on peut parcourir de nombreux champs du muscle à la surface, et latéralement sans qu'il soit possible de distinguer de stroma. Cette prédominance de la prolifération de l'élément épithélial constitue une forte présomption en faveur de l'adénome ou du cancer. Il s'agit là des formes pseudo-adénomateuses de l'hyperplasie.

Sans atteindre à ce degré extrême, beaucoup de cas n'offrent pas moins à considérer un déséquilibre au bénéfice de l'élément glandulaire, soit par les multiplications de tubes de calibre à peu près normal, soit par la dilatation plus ou moins accusée des conduits glandulaires.

L'inverse peut se voir, mais beaucoup plus rarement: l'exemple en est constitué par une muqueuse sénile post-climatérique, considérée comme normale: on note dans ce cas la disparition relative ou la raréfaction marquée des tubes.

En matière d'hyperplasie, cette rupture d'équilibre

à l'avantage du stroma est plutôt le fait des variétés déduiformes. Elle est à son maximum, dans les hyperplasies dites sarcomatoïdes, ou la prolifération de l'élément cellulaire est particulièrement disproportionnée à celle de l'élément épithélial.

IV. — LES RAPPORTS ENTRE LA MUQUEUSE ET LE MUSCLE

La disparition de la délimitation nette entre le muscle et l'endomètre, causée par la pénétration en pleine zone musculaire de coulées de muqueuse, ne constitue pas une variété de lésions, constante et commune à toutes les hyperplasies et cependant elle se rencontre assez souvent et à des degrés différents.

Cette pénétration n'est que l'exagération d'un processus normal. Il existe en effet, à l'état physiologique, une compénétration plus ou moins marquée du myomètre et de la basale. Les crêtes épithélio-choriales s'infiltrant plus ou moins profondément dans la musculature utérine.

Ce processus de pénétration est encore appelé par certains : « endométriose interne », par opposition à l'endométriose externe sous séreuse.

Le point de départ de l'hyperplasie est en général la basale. R. MEYER a montré qu'à partir de trente-cinq ans, apparaît chez toute femme une légère hyperplasie de cette couche, « hyperplasie basale ». Si la prolifération se fait vers la cavité corporéale, l'hyperplasie est dite « exophytique », (CORNIL et MOSINGER) ; vers les muscles c'est une forme endophytique ; celle-ci d'ailleurs peut coexister avec un état normal atrophique ou hyperplasique de l'endomètre : ces deux formes peuvent donc s'observer à l'état pur.

L'attention a été attirée sur ces « glandes subbasales » par SHAW, TAYLOR, FRANKEL, ADLER, JEFFCOATE, POTER, GRAVES. Leur présence serait pour eux pathognomonique de l'état de la ménopause.

FRANKEL sur une série de trente cas, confirme la « théorie préclimactérique » de cette lésion ; jamais il ne l'a observé au-dessous de quarante ans.

HERELL dément cette opinion. Il a retrouvé des glandes subbasales sur la muqueuse d'un fœtus de trente semaines, et à tous les âges. Il s'agit pour lui d'une structure bien définie peut-être hétérotopique, dont l'activité ne paraît pas être influencée par un stimulus endocrinien.

Venues de la basale, des travées de muqueuse s'enfoncent dans le muscle, s'amincissent à mesure qu'elles atteignent les couches profondes ; souvent elles s'y subdivisent en travées secondaires qui peuvent à leur tour se ramifier en éventail.

Ces coulées muqueuses sont faites de tous les éléments de la basale de l'endomètre, tubes glandulaires et chorion cytogène.

Les tubes épithéliaux sont le plus souvent rectilignes, à grand axe parallèle à celui de la travée hyperplasique. Très rarement ils sont kystiques. Des ramifications s'en détachent, obliques ou perpendiculaires. Sur une section oblique de la travée ces tubes présentent un aspect circulaire, ovoïde, plus rarement festonné ou irrégulièrement bosselé.

Sur nombre de coupes, l'extrémité du tube apparaît comme formée par un bourgeon plein, fait d'un amas arrondi de protoplasme indivis, parsemé de noyaux arrondis ou ovoïdes, à chromatine granuleuse sans nucléole visible.

A ces bourgeons pleins font suite des tubes dont la lumière d'abord très réduite, minuscule s'agrandit par la suite. Cette lumière est annoncée dans le bourgeon par la clarification du protoplasme en son milieu et l'écartement des noyaux cellulaires.

L'épithélium des tubes glandulaires, régulier, est fait de cellules cylindriques, à protoplasme éosinophile, à limites apicales rectilignes, à noyaux ovoïde basal. Exceptionnellement, il présente des cellules ciliées ou des cellules en activité sécrétoire caractérisées par la présence de cellules caliciformes ou de tubes à cellules volumineuses claires, à pôle apical saillant, laissant échapper des plaques difformes de sécrétions granuleuses faiblement éosinophiles. Rarement aussi, on trouve dans la lumière de certains tubes des cellules desquamées à noyau picnotique fortement acido-ophile.

Issues de la basale, les travées épithéliales présentent les mêmes aspects que l'épithélium des glandes basales. Une hyperplasie endophytique sécrétante accompagne toujours une hyperplasie exophytique sécrétante, ou un endomètre d'aspect prémenstruel. L'inverse n'est pas vrai et une hyperplasie exophytique sécrétante peut s'accompagner d'une endophytique non sécrétante.

Le chorion est constamment du type basal. Il est constitué par des cellules à protoplasme mal individualisé, ou en fuseau, à noyau fusiforme très chromatophile, cellules serrées et souvent ordonnées concentriquement autour des glandes et des capillaires.

Les capillaires semblent se constituer souvent au sein du chorion sans différenciation endothéliale nette.

L'origine du stroma des travées endophytiques a été discutée. S'il peut provenir du stroma de la basa-

le, il peut aussi sans doute se former sur place, par métaplasie du conjonctif, ainsi qu'en témoignent certaines images. On voit en effet certaines travées se terminer uniquement par du tissu épithélial pur. Dans ces cas il semble admissible que l'apparition du tissu cytogène est secondaire, par glissement du tissu prolifératif du chorion sus jacent, ou par métaplasie du conjonctif local.

Il n'est pas jusqu'au tissu musculaire qui par métaplasie, ne puisse constituer l'origine possible du chorion cytogène. Quels sont en effet les rapports réciproques des coulées muqueuses et du muscle? Le muscle est dissocié par les travées qui bourgeonnent et se ramifient à son intérieur. On constate, sur certaines préparations, « qu'au contact du point d'accroissement épithélial, les cellules musculaires s'ordonnent concentriquement, en même temps que leur protoplasme devient moins éosinophile et que les noyaux cellulaires se multiplient et augmentent d'épaisseur ».

D'autres fois, les faisceaux se dissocient irrégulièrement, au sein d'une masse cytogène et perdent progressivement, au cours de cet éparpillement, leur caractère musculaire.

Dans de rares cas, on voit autour des glandes se développer, en plus d'une gaine choriale, une gaine musculaire lisse sus jacente, faite de fibres nettement hyperplasiées, image typique d'adénocytomyose.

En conclusion : les hyperplasies endométriales sont histologiquement caractérisées par l'épaisseur anormale de la muqueuse, *la disparition de la stratification normale*, et des modifications de détail qui sont les suivantes :

— *la desquamation de l'épithélium de revêtement, son aplatissement ou sa pluristratification ;*

— *le polymorphisme des tubes glanduliformes dans leur aspect et leurs contours, avec transformation kystique fréquente, donnant souvent à la coupe l'aspect en « fromage suisse » ; le même polymorphisme dans la structure de leur revêtement épithélial ;*

— *l'œdème, la fibrose ou la possibilité de transformation déciduiforme du stroma ;*

— *la constance des lésions vasculaires ;*

— *la fréquence de l'infiltration leucocytaire ;*

Ces aspects morphologiques permettent d'affirmer la nature essentiellement bénigne du processus hyperplasique de l'endomètre, et il faut se garder d'interpréter comme signes de malignité, *la rupture plus ou moins accusée de l'équilibre entre le chorion et les glandes, et l'irrégularité de la délimitation musculo-muqueuse.*

LES VARIETES HISTOLOGIQUES

CLASSIFICATION

Toutes les modifications histologiques dont nous venons de faire une étude analytique peuvent s'observer sur des préparations d'hyperplasie, mais leur mode de groupement différent ou leur intensité variable, permet d'individualiser dans le cadre des hyperplasies des formes plus particulières.

La macroscopie déjà, permettait d'isoler les *formes généralisées* des *formes localisées*, les *formes hémorragiques* ou non.

Les variétés histologiques peuvent être classées de façons différentes en :

1° Formes topographiques

Le processus hyperplasique localisé à la seule zone basale, constitue l'*hyperplasie basale* bien définie par R. MEYER.

CORNIL et MOSINGER divisent les « métroses hyperplasiques » en *forme exophytique* et *forme endophytique*, suivant que la prolifération est orientée vers la lumière utérine, ou le myomètre.

L'association d'une hyperplasie endophytique et d'une muqueuse atrophique constitue la *forme atropho-hypertrophique*.

2° Formes suivant l'intensité du processus hyperplasique

De part l'épaisseur de la muqueuse, l'intensité de sa prolifération, certains auteurs ont séparé les *formes légères*, des *formes accusées*, voulant même voir dans l'importance du processus prolifératif, un fac-

teur de pronostic ; ils prétendent que les formes légères cèdent définitivement au curettage, et que les formes accusées sont susceptibles de récidiver.

3° Formes suivant le type morphologique des tubes glanduliformes

La transformation kystique des tubes permet d'isoler l'*hyperplasie glandulo-kystique des formes non kystiques*.

4° Formes suivant le mode d'équilibre epithelio-conjonctif

L'équilibre épithélio-conjonctif respecté dans quelques cas, ou peu troublé, peut être nettement rompu au bénéfice de l'élément épithélial ou conjonctif.

La prédominance de la prolifération épithéliale caractérise les *formes pseudo-adénomatoïdes*, ou *adénomatoïdes*.

A l'opposé, dans les *formes pseudo-sarcomatoïdes* (MOSINGER), et dans la *métrite déciduiforme* (MOUTON), la prolifération conjonctive l'emporte.

5° Formes atypiques pseudo-malignes

Certaines lésions élémentaires donnent à la coupe une allure pseudo-maligne ; ce sont :

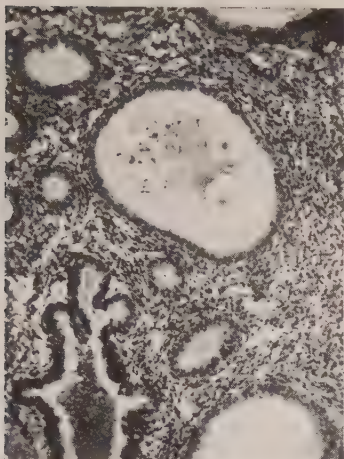
- *La polystratification de l'épithélium de surface* ;
- *La polystratification de l'épithélium glandulaire* ;
- *Le nombre anormal des mitoses* ;
- *La présence de végétations à l'intérieur des tubes (formes cysto-végétantes, formes cysto-papillaires)*.

L'intérêt de telles classifications purement anatomiques, est à la vérité, assez restreint ; tout au plus permettent-elles de désigner sous un vocable succinct et commode, une forme particulière bien individualisée. Par contre, elles ne sont pratiquement d'aucun secours dans l'interprétation pathogénique des lésions et le choix d'un traitement.

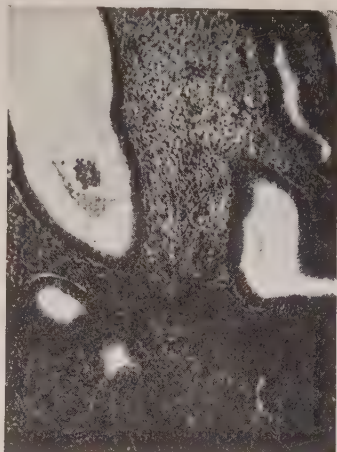
L'étude précédente est à notre avis, trop exclusivement anatomique. Elle s'écarte trop de la physiologie ; elle oublie trop que l'endomètre est sans cesse tributaire des ovaires et de l'hypophyse. Nous verrons qu'en tenant un plus grand compte des données de l'histo-physiologie normale de l'endomètre, et des acquisitions récentes d'hormonologie gynécologique, l'étude de ces mêmes lésions, différemment interprétées, est une indication précieuse dans la classification physio-pathologique et le choix d'une thérapeutique des états hyperplasiques de la muqueuse utérine.

HYPERPLASIES DE L'ENDOMÈTRE

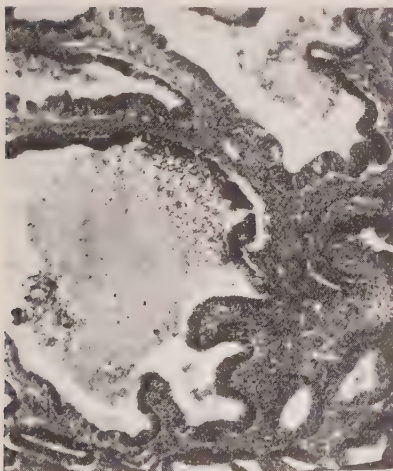
(Microphotographies du Laboratoire d'Anatomie pathologique)



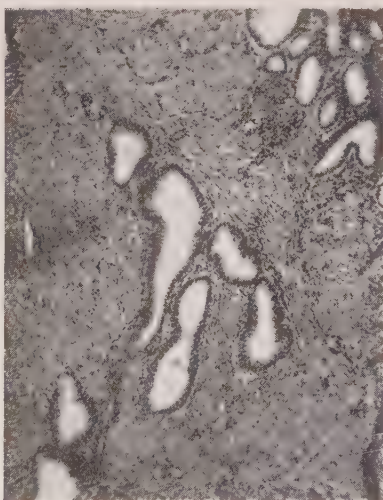
Hyperplasie glandulaire kystique
(le polymorphisme des tubes ; les tubes kystiques)



Hyperplasie basale
(la préparation intéresse la limite entre la basale et le muscle)



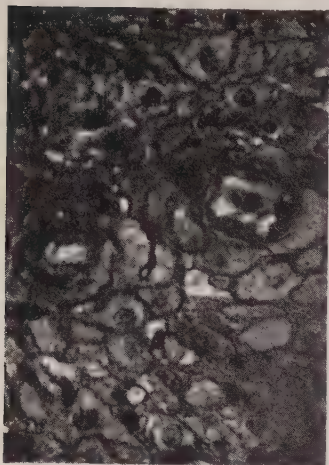
Hyperplasie glandulaire kystique
(polymorphisme des tubes ; tubes kystiques ; raréfaction du stroma)



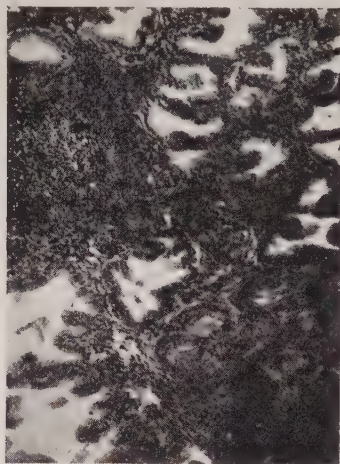
Hyperplasie endophytique
(on aperçoit en haut et à droite les tubes glanduliformes de la basale ; au centre, une travée hyperplasique en plein muscle).

HYPERPLASIES DE L'ENDOMÈTRE

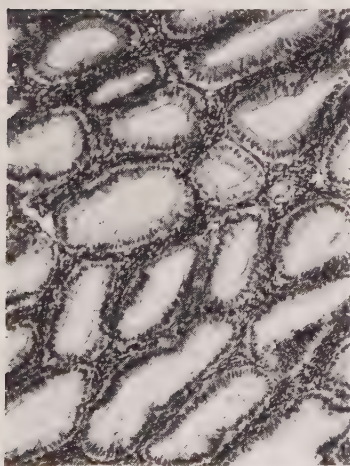
(Microphotographies du Laboratoire d'Anatomie pathologique)



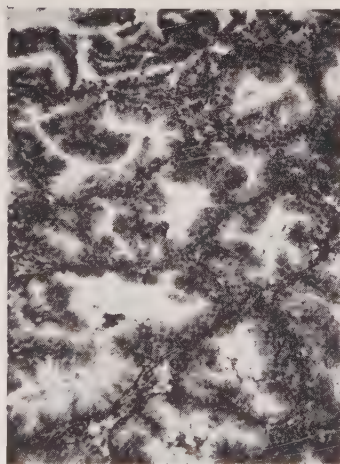
Hyperplasie déciduiforme
(les cellules déciduiformes du
stroma)



Hyperplasie inflammatoire
(remarquer en haut et à gauche
l'infiltration leucocytaire et un
nodule lymphoïde ; à droite et
en bas, les lésions vasculaires).



*Hyperplasie adénomatoïde de type
folliculinique, prolifératif*
(remarquer le déséquilibre épithé-
lio-conjonctif, la raréfaction du
stroma, la forme arrondie régu-
lière des glandes).



*Hyperplasie adénomatoïde de type
lutéinique, différencié*
(remarquer le déséquilibre épithé-
lio-conjonctif, la disparition du
stroma, la différenciation extrê-
mement marquée).

Chapitre IV

Le facteur hormonal
dans la pathogénie
des hyperplasies de l'endomètre

Longtemps, interprétée comme une lésion purement inflammatoire l'hyperplasie était rangée dans le cadre des endométrites dont elles constituait seulement une forme anatomique particulière.

A la suite de constatations opératoires, de l'étude comparée systématique de l'utérus et des ovaires, de recherches bactériologiques, et aussi d'observations cliniques, la nature infectieuse est mise en doute et l'origine ovarienne soupçonnée.

Plus tard, les découvertes décisives en matière d'endocrinologie génitale féminine et les progrès réalisés dans l'isolement des hormones, folliculaire, lutéinique et gonadotopes, éclairent d'un jour nouveau l'étude pathogénique des hyperplasies de l'endomètre.

Se basant sur les nombreux travaux expérimentaux, de ces dernières années, sur les faits anatomo-cliniques particulièrement observés, et enfin sur les techniques modernes d'exploration fonctionnelle de l'appareil génital féminin, la majorité des auteurs range aujourd'hui l'hyperplasie dans le cadre des *dystrophies utérines d'origine hormonale*.

Nous avons réuni, sous forme de revue d'ensemble les faits qui permettent à l'heure actuelle de défendre ce point de vue. Nous exposerons, successivement, les arguments expérimentaux, puis les arguments anatomo-cliniques et biologiques.

Nous terminerons par un essai de classification cyto-hormonale des hyperplasies.

I. — LES ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

L'importance du facteur hormonal dans la genèse du processus hyperplasique est démontrée par la production expérimentale d'états identiques de l'endomètre. Les expériences réalisées sur les différents petits animaux de laboratoire, sur le singe et la femme peuvent être classées, pour la clarté de l'exposé de la façon suivante :

1°) *Les hyperplasies expérimentales par surcharge folliculinique.*

2°) *Les hyperplasies expérimentales par surcharge lutéinique.*

3°) *Les hyperplasies expérimentales par réduction de la masse ovarienne.*

4°) *Les hyperplasies expérimentales par action hypophysaire.*

I. — LES HYPERPLASIES EXPERIMENTALES PAR SURCHARGE FOLLICULINIQUE

Nous décrirons dans l'ordre :

— Les effets de la surcharge folliculinique sur l'endomètre :

1° du cobaye, du rat, de la souris ;

2) de la lapine ;

3) du singe ;

4) de la femme ;

— et dans le même paragraphe :

5) l'influence de l'arrêt de l'administration de la folliculine ;

6) l'influence de l'administration de lutéïne sur l'hyperplasie folliculinique.

**1° Effets de la surcharge folliculinique
sur l'endomètre du cobaye, du rat et de la souris**

Elle a été réalisée par BURCH et ses élèves, WILLIAM, CUNNINGHAM, WOLF, CAMPBELL, PHELPS), FLUHMANN, SIMPSON, TIETZE, GIORMELLI, LACASSAGNE, IVERSEN, SPIWAK, CLAUBERG, PARKES.

BURCH, WILLIAM et CUNNINGHAM, par administration prolongée de folliculine à la souris, et au cobaye femelles castrées, ont obtenu des états hyperplasiques de la muqueuse utérine qu'ils ont identifiés avec l'hyperplasie glandulaire de la femme. Les images qu'ils présentent ne sont pourtant pas convaincantes. Il semble d'ailleurs que les doses employées soient insuffisantes.

TIETZE en 1934, sur la souris castrée s'est servi de petites doses et n'a obtenu qu'une phase de prolifération prolongée de l'endomètre. De même chez le cobaye infantile castré. Par contre, chez le cobaye adulte castré, il a réussi, en dix à quatorze jours d'administration de folliculine, à provoquer une hyperplasie glandulaire kystique. La dose optima lui semble être celle de deux mille cent U. S. Il a même obtenu dans ces cas des extravasations de sang dans le stroma, et aussi des dilatations et des multiplications vasculaires. Il conclut de ses recherches, qu'il a réussi à provoquer, par surcharge folliculinique chez le cobaye femelle une hyperplasie glandulaire kystique analogue à celle que conditionne une interruption spontanée du cycle avec prolongement consécutif du rut.

LACASSAGNE obtient au quarantième jour de l'administration de fortes doses de folliculine à la souris,

un état d'endométriase, du quatre-vingtième au deux-centième jour, une hyperplasie glandulaire kystique et chez les survivants, il a vu se produire des fibroses du chorion et quelquefois des phénomènes infectieux de pyométrie.

ZONDEK, de même, a remarqué chez la souris après l'administration prolongée de fortes doses, longtemps continuées de folliculine, l'apparition de lésions d'hyperplasie glandulaire kystique, et plus tard, d'infiltration leucocytaire et de pyométrie.

IVERSEN (1933) administre à des cobayes femelles non castrées de deux mois, les doses de 3.500, 2.800 et 1.400 US., à raison de cent US. par jour. Les deux premières doses provoquent une nette hyperplasie, la troisième, une simple prolifération comparable à celle de la phase folliculinique normale. Sur des cobayes de sept mois, nullipares, non castrés, les doses de 700 US., en quinze jours et de 3.000 US, en soixante jours, déterminent une nette H.G.K., (1) confirmant les expériences de TIETZE. La même dose totale de 700 US., mais administrée en cent quarante jours, ne produit qu'une prolifération simple. Les doses énormes de 10.000 à 100.000 US, administrées en trente-trois jours, ne donnent pas d'effets plus accusés que celles de 3.000 à 10.000. Il semble donc qu'il y ait un effet maximum.

La conclusion d'IVERSEN est qu'il est possible de reproduire expérimentalement chez le cobaye femelle, une H.G.K. semblable à celle de la femme, tout au moins en ce qui concerne les modifications des tubes glandulaires, du chorion et des vaisseaux. L'absence habituelle des foyers de nécrose, et des hémorra-

(1) Hyperplasie glandulaire kystique.

gies, trouverait son explication dans la différence qui existe à l'état normal entre cet animal et la femme, relativement à ces deux phénomènes particuliers.

2° Effets de la surcharge folliculinique sur l'endomètre de la lapine

CLAUBERG, TIETZE, LACASSAGNE, PIERSON, BUTTNER et WIENERT, ont tenté de provoquer expérimentalement des hyperplasies de l'endomètre chez la lapine par surcharge folliculinique. CLAUBERG après deux à trois semaines d'injections de folliculine à la lapine femelle castrée observe une prolifération pathologique de l'endomètre ; mais la description des images ne permet pas de l'identifier à la H.G.K.

TIETZE administre à la lapine jusqu'à dix-huit cents U.S. en vingt-deux jours ; ainsi qu'il le dit lui-même, sans avoir réussi à provoquer une H.G.K., il obtient des modifications comparables à celles de la prolifération prolongée, de deux jours environ, après l'absence d'ovulation.

LACASSAGNE utilise de très fortes doses, instituées chez la lapine dès sa naissance, et indéfiniment continuées ; il aboutit à la transformation fibromyomateuse de l'utérus, à la prolifération adénomateuse du col, et à des formations adénomateuses des trompes. Il conclut à l'origine hormonale des fibromes.

PIERSON, joint à l'administration de folliculine, l'irritation locale par badigeonnage au goudron et obtient une prolifération adénomateuse de l'épithélium utérin.

Il semble donc que l'H.G.K., véritable n'ait pas été réalisée expérimentalement chez la lapine. Il est à remarquer d'ailleurs qu'elle « ne s'observe pas chez la lapine en cas de rut prolongé ». (SIMONNET).

3° Effets de la surcharge folliculinique sur l'endomètre du singe

ALLEN, ROBERTSON et MADDUX, ZUKERMANN et MORSE, TIETZE ont expérimenté sur le singe.

ALLEN, après avoir injecté à *Macaculus rhésus*, femelle ovariectomisée, la dose de 1.065 UR, en vingt-deux jours, obtient une prolifération glandulaire importante. Dans une autre série de trois guenons castrées, avec la dose de 550 UR, injectée en vingt-quatre jours, il a les mêmes résultats.

ROBERTSON, MADDU et ALLEN après injection de 447 UR, en quarante-huit jours à des guenons adultes ovariectomisées, observent une prolifération glandulaire de l'endomètre.

ZUKERMANN et MORSE réalisent chez le chimpanzé une véritable H.G.K. Ils injectent à un animal de huit ans, après ovariectomie, une dose totale de 21.000 UR, répartie en doses quotidiennes, n'excédant pas 1.000 UR. L'animal succombe à une affection intercurante, et l'endomètre examiné reproduit au complet toutes les lésions de l'H.G.K. de la femme.

Les mêmes auteurs reprennent leurs expériences sur une guenon (*Arcocebus-torquatus-alip*), âgée et bien réglée.

Les injections de folliculine sont commencées au douzième jour du cycle, à la dose quotidienne maximale de 2.000 UR. L'animal meurt au cinquante-troisième jour sans avoir présenté d'hémorragie. Il a reçu une dose totale de 33.675 UR. L'endomètre est le siège de lésions typiques d'H.G.K.

TIETZE a administré à des Rhesus castrés jusqu'à 72.000 UR, en soixante-douze jours pour des animaux d'un poids de quatre à cinq kilos et n'a observé qu'une muqueuse très proliférée avec seulement quelques

glandes kystiques, et assez différentes de H.G.K. féminine.

Les faits les plus démonstratifs chez le singe semblent donc ceux rapportés par ZUKERMANN et MORSE.

4° Effets de la surcharge folliculinique sur l'endomètre de la femme

Les modifications de l'endomètre provoquées par une surcharge folliculinique ont été étudiées chez la femme par SZARKA, WERNER et COLLIER, DAMM, KAUFMANN, MORICARD.

SZARKA (1932) a provoqué une H.G.K. chez deux femmes castrées et chez une malade pré-climactérique par l'administration de folliculine aux doses de 274.000 à 700.000 U.S.

WERNER et COLLIER (1933) publient des résultats obtenus également chez la femme ovariectomisée ; cependant les figures qui illustrent leurs articles ne montrent pas avec suffisamment de certitude, les critères histologiques de l'H.G.K.

NOVAK l'avait déjà fait remarquer dans la discussion de leurs publications.

DAMM (1934) a provoqué une H.G.K. clinique chez une femme castrée par l'administration de 750.000 U.S. de folliculine en l'espace de dix-sept jours.

KAUFMANN (1934) a observé un état semblable de l'endomètre féminin avec une dose de 1.100.000 U.S., c'est-à-dire 6.000.000 de U. I., répartie sur une durée de deux mois.

De ces faits, il faut rapprocher les expériences suivantes de *réalisation artificielle chez la femme castrée d'un endomètre prolifératif simple* :

NEUSTAEDTER (1935) fait absorber par voie buccale, 56.700 U. R. de folliculine, en trente-cinq jours,

à une femme de vingt-huit ans ovariectomisée, dont l'état atrophique de la muqueuse utérine avait été vérifié par biopsie.

L'endomètre examiné après le traitement, est du type prolifératif de la phase folliculaire normale.

MORICARD fixe la dose nécessaire de folliculine pour obtenir chez la femme castrée un endomètre prolifératif comparable à celui du quatorzième au quinzième jour du cycle normal, à trente milligrammes de benzoate de dihydrofolliculine; dose administrée en trois semaines environ, à raison de trois à cinq milligrammes par injection.

« L'action de la folliculine est caractérisée par une prolifération intense qui porte sur les cellules épithéliales et les cellules du chorion ; les tubes glandulaires ont une disposition régulière. Les cellules épithéliales forment de hautes cellules cylindriques à noyau ovalaire et médian ; les signes d'activité sécrétoire y sont discrets, le vacuome reste condensé, le pôle apical de la cellule ne se colore généralement que par le mucicarmin. Il existe un œdème marqué du chorion. On constate la présence de plages hémorragiques. »

5° Effets sur l'endomètre de l'arrêt de l'administration de folliculine (La menstruation folliculinique)

La folliculine administrée seule est donc capable de déterminer artificiellement des H.G.K. de l'endomètre. Elle est également susceptible de déclencher des hémorragies de l'endomètre.

CLAUBERG, déjà avait remarqué chez l'animal traité pendant quelques semaines par des doses élevées de folliculine qu'en moyenne six à neuf jours après la dernière injection, survenait de façon presque constante, un écoulement sanglant.

KAUFMANN et LOESER, WERNER et COLLIER, ont aussi remarqué ce phénomène.

MORICARD publie dans la thèse de PIERRA HOON une observation de menstruation folliculinique, périodique, provoquée chez une femme ovariectomisée. L'administration de folliculine détermine dans les jours qui suivent la dernière injection, l'apparition d'une hémorragie de type menstruel. La muqueuse, de type prolifératif pur, présente des plages hémorragiques.

Ces faits concordent avec les observations cliniques de SCHICKELE qui ont démontré que la menstruation pouvait apparaître en l'absence de corps jaune dans l'ovaire. Ces menstruations anovulaires ont été particulièrement étudiées chez le singe par HARTMANN à Baltimore.

MAZER, ZISERMAN, vingt-quatre fois sur quarante et une biopsies utérines, constatent chez des femmes en apparence normalement réglées, que l'endomètre garde l'aspect prolifératif au lieu de présenter l'aspect sécrétoire lutéinique, à la veille du flot menstruel.

Ceci est dû à la persistance du follicule et l'absence d'ovulation. Ces femmes sont stériles.

6° Effets sur l'endomètre de la surcharge folliculinique suivie d'administration lutéine

Les injections consécutives de folliculine et de lutéine ont surtout servi à reproduire la menstruation chez la femme castrée (KAUFMANN, LOEZER, CLAU-
BERG, NEUDSTAEDTER, MORICARD).

IVERSEN et JOEGENSEN utilisant les cobayes atteints d'hyperplasie folliculinique provoquée, leur injectent aussitôt après le développement de cette hyperplasie une à quatre unités lapin de lutéine en cinq jours.

L'endomètre prélevé présente les signes de différenciations de la phase lutéinique, mais l'hyperplasie n'a pas rétrocedé.

II. — LES HYPERPLASIES EXPERIMENTALES PAR SURCHARGE LUTEINIQUE

La surcharge lutéinique a été réalisée artificiellement par CLAUBERG après injection d'environ 100 U. L. (100 mmgr.). Il n'a pas été fait une étude cytologique de ces observations.

Nous rapportons l'expérience d'IVERSEN, particulièrement intéressante. De la lutéine est administrée à dix cobayes femelles non castrées. Six d'entre elles reçoivent un cinquième d'U.L. quotidiennement pendant 12, 18, 37, 43, 122, 142 jours. Les quatre autres, un demi U. L. pendant 16, 60, 78 jours.

« Les modifications de l'endomètre ont été semblables dans les deux séries, et l'hyperplasie a augmenté avec la dose. L'hyperplasie atteint toute la paroi utérine, la vascularisation est augmentée. Les glandes sont peu influencées, assez rare en comparaison avec l'hyperplasie folliculinique. L'épithélium est cubique, les noyaux placés sur une rangée. Le contour des glandes est dentelé, le stroma compact, avec des cellules agrandies, à noyaux augmentés de volume. Il contient des cellules rondes, éparses, et en petits amas. »

L'auteur semble donc avoir réalisé un état comparable à la « métrite déciduïforme ».

Les études expérimentales de LOEB, sur la transformation déciduale de l'endomètre ont démontré qu'elle était un critère parfait de la présence d'une action lutéinique.

Enfin, il est à remarquer que la surcharge lutéinique est réalisée à l'état physiologique au cours de la grossesse. Le corps jaune gestatif détermine la transformation déciduale de l'endomètre.

III. — LES HYPERPLASIES EXPERIMENTALES PAR REDUCTION DE LA MASSE OVARIEENNE

BURG, PHELPS, WOLF, CLEVELAND, CUNNINGHAM, CAMPBELL, HATERIUS, EMERY, ont réalisé l'hyperplasie expérimentale de l'endomètre par castration unilatérale et réduction de la masse ovarienne restante.

Récemment, LIPSCHUTZ a publié un travail particulièrement documenté sur l'hyperplasie expérimentale de l'endomètre avec prolifération atypique de l'épithélium, après réduction de la masse ovarienne. L'opération pratiquée sur le cobaye, sur le rat, âgé de quatre à vingt-huit jours est des plus simples. Un ovaire est enlevé, de l'autre, on ne laisse que le pôle supérieur, ou seulement, la partie attenante au hile. Les animaux sont sacrifiés trois ans après. Leur endomètre est le siège d'une hyperplasie kystique semblable à celle de la femme.

Dans certains cas, il remarque une prolifération glandulaire et atypique, une pénétration intramusculaire des travées glanduliformes et même une métaplasie cellulaire.

Pour LIPSCHUTZ, ces modifications de l'endomètre sont secondaires à un déséquilibre entre l'ovaire et la préhypophyse, sans qu'il lui soit possible de préciser le détail et la nature de ce déséquilibre.

IV. — LES HYPERPLASIES EXPERIMENTALES PAR ACTION HYPOPHYSAIRE

HOFBAUER a réussi à obtenir chez le cobaye des modifications hyperplasiques de l'utérus par l'implan-

tation d'antéhypophyse ou l'injection d'extraits Il pense que la couche basale, à en juger par la réponse aux extraits hypophysaires des animaux castrés, est sous le contrôle du lobe antérieur de l'hypophyse.

L'intervention d'un facteur hypophysaire dans la production de l'hyperplasie de l'endomètre est tenue pour vraisemblable par JEFFCOATE, FLUHMANN, KING et HOFBAUER, mais « il est plus difficile de dire si le trouble hypophysaire est secondaire aux altérations ovariennes, ou si au contraire, il les provoque ».

* *

De l'exposé de ces faits expérimentaux, il convient de retenir que la surcharge folliculinique d'une part, la surcharge lutéinique d'autre part, sont capables de reproduire chez certains animaux, et aussi chez la femme des hyperplasies de l'endomètre, de types différents :

— la surcharge folliculinique donnant naissance à une hyperplasie de type prolifératif pur.

— la surcharge lutéinique donnant naissance à une hyperplasie à type différencié et sécrétant.

II. — LES ARGUMENTS ANATOMO-CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Indépendamment des faits expérimentaux, la théorie hormonale de l'hyperplasie de l'endomètre est aujourd'hui étayée par un faisceau de constatations d'ordre anatomo-clinique et biologique. Nous retiendrons les plus probantes. Ce sont :

1°) La coexistence presque constante de lésions ovariennes.

2°) La guérison fréquente de l'hyperplasie par suppression simple du trouble ovarien ou correction du trouble hormonal).

3°) La constatation d'états hyperplasiques de l'endomètre au cours d'affections hypophysaires.

4°) L'association fréquente d'hyperplasie de l'endomètre de fibromatose et d'endométriose.

5°) La fréquence relative de l'hyperplasie aux deux extrémités de la vie génitale.

6°) La constatation de modifications importantes dans les taux urinaire et sanguin des hormones génitales chez les femmes atteintes d'hyperplasie de l'endomètre.

7°) L'application aux hyperplasies, de l'exploration cyto-hormonale.

1° La coexistence presque constante de lésions ovariennes

Le premier, BRENNECK (1882), remarque cette coexistence de l'hyperplasie de l'endomètre et de la lésion ovarienne. Elle est plus tard relatée par KAL-

DERN, WALLART, FORGUES, MASSABUAU, CULLEN, SEITZ, COHN-RUGE, de SINETTY, NAGEL...

Mais le mérite revient à SCHROEDER (1919-1915) d'avoir réalisé une étude systématique et exacte des rapports entre l'hyperplasie glandulaire kystique et l'état des ovaires. SCHROEDER et NOVAK insistent sur l'existence de lésions de l'appareil folliculaire, et celles de follicules ne subissant pas l'évolution lutéinique.

Plus tard, BABES, SCHAW, GRAWES, TIETZE affirment les rapports de l'hyperplasie et de la persistance pathologique d'un ou plusieurs follicules murs, ou l'absence de corps jaune.

Dans le même ordre d'idée, des examens de la muqueuse utérine ont été faits systématiquement chez les malades atteintes de kystes ou de tumeurs ovariennes ; ils ont révélé l'association fréquente d'états hyperplasiques.

Les tumeurs ovariennes en cause, sont de natures très différentes. CORNIL et MOSINGER, à propos des hyperplasies de la ménopause, classent les lésions ovariennes susceptibles de s'accompagner d'hyperplasie de l'endomètre en huit variétés :

- des kystes ovariens végétants ou non du type germinatif ou pseudo-mucineux (dits Wolfiens), (MOULONGUET, DOLERIS) ;
- des kystes folliculaires volumineux ;
- des folliculomes (R. MEYER, VARANGOT) ;
- des épithéliomas du type wolfiens kystiques ou solides ;
- des fibromes ovariens (R. MEYER) ;
- des séminomes ;
- des sarcomes ;
- des cancers métastatiques.

Si le doute peut exister sur la pathogénie d'états hyperplasiques survenus, au cours de certaines de ces lésions ovariennes, pour lesquelles d'autres mécanismes peuvent être invoqués, le mécanisme neurogène trophique en particulier, par contre une série de faits qui semblent bien établis, apporte un appoint solide à la théorie hormonale :

1° *La persistance pathologique d'un follicule s'accompagne d'une hyperplasie de l'endomètre du type folliculinique prolifératif pur, kystique ou non.*

L'ovaire dans ces cas « contient habituellement un seul, ou plus rarement plusieurs follicules, dont le volume varie de celui d'une noix à celui d'un œuf de poule. L'examen histologique de la paroi de ces kystes montre qu'elle est constituée par une double enveloppe, l'une externe constituée par la thèque, l'autre interne, formée par la membrane granuleuse, bien développée, et dans laquelle, on reconnaît, en certains endroits, des figures de mitoses. Les deux couches sont séparées par une membrane pellucide, souvent bien conservée. La paroi, somme toute, est celle d'un follicule près de sa maturité. La thèque interne richement pourvue de capillaires est également en pleine évolution. Dans certains cas, les cellules de la thèque interne sont hypertrophiées, et contiennent quelques enclaves lipoïdiques, représentant une ébauche de lutéinisation. Dans des kystes anciens, cette lutéinisation est beaucoup plus prononcée, donnant lieu à un kyste folliculaire lutéinisé, souvent confondu avec les kystes du corps jaune.

Ce qui différencie ces kystes folliculaires évolutifs des petits kystes d'une atrésie folliculaire, c'est que toutes les couches consécutives de ces follicules semblent en pleine évolution. Très souvent d'ailleurs, ces follicules hypertrophiés contiennent un ovocyte

(ROKITANSKY, SCHROEDER), parfois bien conservé, souvent atrophié. Dans ces kystes folliculaires hypertrophiques, cet ovocyte peut même persister assez longtemps (Ed. CHOME) ».

SCHROEDER insiste sur le fait qu'on ne trouve en général, ni dans cet ovaire, ni dans l'autre, de corps jaune en évolution.

Le liquide de ces kystes folliculaires a été étudié surtout en ce qui concerne sa teneur en folliculine. Des quantités considérables d'hormones ont été trouvées dans certains de ces kystes par MOULONGUET, COTTE et PALLOT, ALLEN, PRATT, BRAND, ZONDEK.

2° *Les kystes lutéïniques, les hématomes du corps jaune, les C. J. anormalement persistants ou hypertrophiques, ou encore les ovaires à plusieurs C. J. sont associés à une hyperplasie de l'endomètre de type lutéïnique, très différenciées, sécrétante.*

Cette variété d'hyperplasie est couramment décrite sous le nom de « métrite déciduïforme » (DOUAY, CHAMPY, MOUKAYE, BULLIARD).

« Tout comme le follicule, le C.J. peut devenir kystique. Ces kystes du C.J. ont été décrits par ROKITANSKY en 1859, puis par FRAENKEL, HARTHMANN en 1898, par SCHIL dans un travail inspiré par BAR. R. KELLER, en 1922, a fait une excellente étude anatomique de ces kystes du C.J. Il règne quelques confusions dans la description de ces lésions. La plupart des observations publiées sous le titre de « kystes du C.J. » ont trait à des kystes folliculaires, dont les cellules thécales ont subi une lutéïnisation plus ou moins importante. Ce qui différencie ces deux états, c'est que l'un se constitue avant l'ovulation, l'autre, le vrai kyste du C.J. se constitue après.

Ces kystes ne dépassent pas le volume d'une noix. Leur paroi extérieure conjonctive est richement vascularisée. On y peut trouver des restes de la thèque externe. La couche moyenne est formée par le massif des cellules lutéïniques qui peuvent se trouver à des phases évolutives différentes. Irrégulières, et sans orientation précise dans les kystes jeunes, mieux orientés dans les kystes plus âgés par suite de la vascularisation, les cellules lutéïniques dessinent plus tard des rangées entre lesquelles s'insinuent de gros piliers de tissu conjonctif. La limite interne des kystes est variable suivant les cas. Constituée dans les kystes jeunes par la fibrine stratifiée, renfermant des débris d'épanchement sanguin, elle est faite dans les kystes plus âgés de cellules conjonctives apposées en rangées circulaires parallèles à la surface interne du kyste ». (CHOME).

On peut rencontrer dans l'ovaire des corps jaunes hypertrophiques qui persistent en pleine phase d'activité au-delà des délais normaux. (HALBAN, WAGNER, KRAUL).

Le C.J. persistant, présente tous les caractères d'un C.J. gravidique. Ses cellules lutéïniques sont augmentées de volume, mais sans subir la dégénérescence graisseuse. Sa vascularisation est très active.

3° *Les tumeurs de la granulosa sont de façon presque constante, associées à un état hyperplasique de l'endomètre.*

VARANGOT en 1937, dans une thèse particulièrement documentée après avoir démontré la grande variété morphologique de ces tumeurs, met en lumière leur « unité fonctionnelle remarquable ». Le syndrome fonctionnel commun aux tumeurs de la granulosa est constitué par une réaction de l'utérus à l'hyper-

folliculinémie. L'endomètre est le siège d'une hyperplasie à type prolifératif, avec des variétés morphologiques de détail.

Dans quelques observations cependant, l'hyperplasie de l'endomètre affecte une forme nettement différenciée et sécrétante, traduisant la surcharge folliculo-lutéinique et phénomène particulièrement probant, on retrouve dans les tumeurs en cause, des zones franchement lutéinisées.

2° La guérison fréquente de l'hyperplasie de l'endomètre par suppression de la cause ovarienne ou correction du trouble hormonal

Plus encore que la fréquente constatation de lésions ovariennes concomitantes, la guérison du processus hyperplasique de l'endomètre, après suppression de la lésion ovarienne ou correction du trouble hormonal, est une preuve cruciale de l'origine endocrinienne de l'affection.

Alors que le simple curettage est insuffisant, ou d'action temporaire, l'ablation d'un follicule persistant, d'un kyste du C.J., d'une tumeur ovarienne et particulièrement d'un folliculome fait disparaître l'hyperplasie de l'endomètre. Si dans quelques cas elle tarde à s'améliorer, le curettage est alors suffisant.

Dans beaucoup de cas où la lésion ovarienne est de petit volume, perceptible ou non, la radiothérapie ou la curiethérapie par la suppression temporaire ou définitive de l'activité ovarienne entraîne la guérison de l'hyperplasie de l'endomètre. Dans certains cas légers d'hyperplasie folliculinique, la guérison a pu être obtenue par l'administration de lutéine.

3° La constatation d'hyperplasie endométriale au cours d'affections hypophysaires

Les interrelations hypophyso-ovariennes sont aujourd'hui mieux connues et l'hyperplasie de l'endomètre signalée, au cours des adénomes basophiles hypophysaires par l'école neuro-chirurgicale américaine est à considérer comme une preuve de plus, en faveur de l'importance du trouble hormonal dans la pathogénie de l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre.

On sait d'ailleurs que l'action des hormones gonadotropes n'est pas directe sur la muqueuse utérine, mais agit par l'intermédiaire de l'ovaire. HOFBAUER cependant croit à une action directe des prolans sur la zone basale de la muqueuse.

4° L'association fréquente d'hyperplasie, de fibromatose et d'endométriose

Il est relativement fréquent d'observer sur des utérus atteint d'hyperplasie de l'endomètre, l'existence de lésions d'endométriose ou de fibromatose. L'hypothèse d'une origine commune de nature hormonale a été envisagée. Elle trouve une confirmation dans les résultats des recherches expérimentales poursuivies par WITHERSPOON, en particulier. Par surcharge folliculinique longtemps prolongée, il a obtenu, chez l'animal, la production simultanée, sur le même utérus, de ces trois variétés de lésions.

5° La fréquence relative de l'hyperplasie aux deux extrémités de la vie génitale

La fréquence de l'hyperplasie endométriale à la puberté, et à la ménopause peut être retenue à l'appui de la théorie hyperfolliculinique. En effet, à ces deux périodes l'hyperfolliculinémie est de règle.

D'autres auteurs pour qui le « primum movens » de la persistance anormale du follicule est de cause ovulaire, voient aussi dans la fréquence pubertaire et ménopausique, un argument favorable à leur point de vue. L'ovocyte manquant de vitalité à la puberté, et sur le point de la perdre à la ménopause, serait incapable de donner l'impulsion nécessaire au développement complet du follicule.

**6° La constatation de modifications importantes
dans l'équilibre hormonal par les dosages urinaire
et sanguin**

L'étude des modifications humorales, chez les femmes atteintes d'hyperplasie de l'endomètre montre très souvent une augmentation considérable des taux de la folliculine et des prolans dans le sang et les urines.

Ces recherches encore assez rares, ont été faites chez les malades atteintes de tumeurs ovariennes et présentant des hyperplasies de l'endomètre, par NEUMAN, SUSCHIANA, SIEBKE, FRANCK, MAZER, GOLDSSTEIN, FREUD, de JONG et LAQUEUR, SEGUY, ASCHEIM et ZONDEK, PAHL, R. MEYER, KLAFTEN. Ils observent dans toutes leurs observations des éliminations augmentées de la folliculine et du prolan B., dans l'urine et les matières, souvent associées à de l'hyperfolliculinémie et de l'hyperprolanémie.

MAC CLELLAN, PHELPS, BURCH observent aussi une élévation du taux sanguin de la folliculine, mais lorsque l'affection dure plusieurs semaines, « ils ne trouvent plus de folliculine comme si la maladie se tarissait ».

Dans les formes d'hyperplasie d'origine inapparente, l'école de Francfort (PANKOW, KELLER, BEHRING, HAUPSTEIN) n'a trouvé ni hyperfolliculinémie, ni hy-

perfolliculinurie contrairement à SCHROEDER et ses élèves.

En présence de ces résultats contradictoires, IMBERT et MOSINGER, avec la collaboration de de BONTOUS et de CHEVALIER ont repris ces dosages. La folliculine a été recherchée dans le sang et l'urine par la méthode spectro-photométrique de CHEVALIER, CORNIL et VERDOLLIN, qui permet des dosages très précis.

Ils ont recherché dans les dosages hormonaux un facteur de diagnostic possible entre l'hyperplasie et le cancer. Leurs conclusions sont les suivantes : l'étude de la folliculinémie et de la folliculinurie ne permet pas de faire le diagnostic entre l'hyperplasie et le cancer. L'étude des rapports folliculine-proteins paraît plus instructive.

7° L'application de l'exploration cyto-hormonale aux états hyperplasiques de l'endomètre

MORICARD a beaucoup insisté ces dernières années sur le fait que l'exploration cyto-hormonale permettait d'apprécier beaucoup mieux que l'étude de l'hormonémie et de l'hormonurie, la nature et l'intensité de la sécrétion ovarienne.

L'étude de l'anatomie normale de l'endomètre nous a permis de préciser les critères d'action physiologique, folliculinique ou folliculo-lutéinique, au cours du cycle menstruel.

Les faits expérimentaux corroborés par les constatations anatomo-cliniques citées, montrent de façon probante qu'il est permis de décrire au niveau de l'endomètre hyperplasique, des critères de surcharge folliculinique et de surcharge lutéinique. MORICARD et P. HOON les ont bien précisés.

En matière de conclusion à ce chapitre traitant du facteur hormonal dans les hyperplasies, nous exposons ces critères sous forme de classification physiopathologiques des hyperplasies hormonales ou mieux de « classification cyto-hormonale des hyperplasies. »

LES HYPERPLASIES HORMONALES

(Leur classification)

Le chapitre précédent n'apporte certes pas la preuve que toute hyperplasie de l'endomètre soit d'origine hormonale exclusive. Il autorise cependant à classer dans le cadre des dystrophies acquises, un certain nombre d'états hyperplasiques, que nous appelons « hyperplasies hormonales ».

L'existence de formes localisées n'est pas à notre avis un argument contraire à la conception hormonale, si l'on veut bien admettre la notion de réceptivité utérine particulièrement développée par MORICARD.

Ainsi, dans beaucoup de cas, la constatation d'hyperplasie sur une préparation d'endomètre prélevé chez une malade atteinte de métrorragie d'origine inapparente ou douteuse, constituée à elle seule, sans le secours de dosages d'hormones, un critère suffisant de dérèglement dans la fonction ovarienne ou hyophyso-ovarienne.

La classification que nous proposons n'a sans doute la valeur que d'un schéma. Elle permet cependant d'interpréter un certain nombre de faits qui semblent définitivement acquis. Nous opposerons les deux variétés histologiques bien différentes d'hyperplasies, dont l'existence peut être considérée comme un critère soit de surcharge folliculinique, soit de surcharge lutéinique. Une troisième variété mixte traduit la surcharge folliculo-lutéinique.

1° Les hyperplasies considérées comme critères de surcharge folliculinique

Le type en est : l'HYPERPLASIE GLANDULAIRE KYSTIQUE, que conditionne l'existence dans l'ovaire d'un follicule persistant, d'un kyste folliculaire, ou d'une tumeur de la granulosa. Elle est également décrite sous le nom de « Maladie de Schroeder ».

Nous ne reviendrons pas sur le détail des lésions élémentaires. Elles ont déjà fait l'objet de la plus grande partie de notre chapitre d'anatomie pathologique. Les caractères distinctifs, les plus marquants, retiendront seuls notre attention.

L'aspect d'ensemble dénote l'augmentation de l'épaisseur de la muqueuse, et la disparition de la stratification normale de l'endomètre.

La prolifération des tubes semble prépondérante. Augmentés en nombre, ils sont de forme et de volume très différents sur un même champ microscopique. Beaucoup d'entre eux sont kystiques, mais quel que soit leur polymorphisme apparent, tous gardent un caractère particulier, un type prolifératif : ils sont de trajet à peu près rectiligne, et en coupe, plus ou moins régulièrement arrondis.

Les cellules de leur épithélium présentent une grande variété de structure, d'un tube à l'autre, souvent serrées les unes contre les autres, elles donnent par endroits, l'impression de pluristratification. Deux caractères, la fréquence des figures de mitoses, l'absence de signes d'activité sécrétoire, traduisent l'action exclusive de la folliculine.

Le stroma est oedémateux et très inégalement riche en éléments cellulaires. Les lésions vasculaires, les infiltrats leucocytaires et les zones nécrotiques sont d'observation courante.

En somme, ces hyperplasies sont individualisées surtout par les modifications particulières épithéliales et conjonctives qu'elles ont en commun avec les muqueuses normales de type prolifératif pur. Elles s'en distinguent par l'exagération du processus prolifératif et son aspect quelque peu anarchique.

2° Les hyperplasies considérées comme critères de surcharge luteinique

L'aspect le plus typique de cette variété est réalisé par la « métrite déciduiforme » individualisée par CHAMPY et MOUKAYE. Elle a fait plus tard l'objet de publications de BULLIARD et DOUAY, de COLOMBANI, de DEAUNAU, et de BARRERAS.

« L'hyperplasie déciduiforme » est celle qui accompagne habituellement les kystes du corps jaune, les corps jaunes persistants ou les ovaires à plusieurs corps jaunes.

Les caractéristiques essentielles en sont les suivantes :

La muqueuse est toujours très épaissie, sa surface particulièrement tourmentée, très souvent polypeuse.

La tristratification habituellement observée par une muqueuse normale prémenstruelle est dans la plupart des cas respectée, ou peu modifiée. La zone compacte superficielle est particulièrement riche en cellules, la zone moyenne spongieuse, plus riche en tubes. La limite entre la basale et le muscle est irrégulière. Les invaginations intra-musculaires de muqueuse sont fréquentes.

Le caractère le plus frappant des glandes est leur allongement spiralé, comparable à celui de l'état prémenstruel normal, mais ici particulièrement accentué. Leur lumière est élargie et dans cette lumière,

font saillie des bourgeons papillaires de la paroi, qui donnent aux contours un aspect festonné.

Toutes les cellules ont l'aspect sécrétoire décrit à propos de la muqueuse normale parvenue au stade de différenciation. Des colorations électives sont particulièrement probantes. Cette activité sécrétoire paraît nulle dans les culs-de-sac glandulaires. « D'autre part, il est de règle qu'un certain nombre de glandes disséminées parmi les autres, ne subissent pas la différenciation pré-menstruelle, et demeurent rectilignes sans modifications du protoplasme cellulaire ». (DOUAY).

Les mitoses sont absentes ou exceptionnelles : la multiplication cellulaire se fait par amitose.

Le stroma est surtout abondant dans la partie superficielle de la muqueuse. Ses cellules subissent une modification caractéristique qui justifie la dénomination de « déciduiforme ». Elles sont gonflées. Leur protoplasme devenu plus étendu, de ce fait, elles paraissent plus rapprochées les unes des autres. Cet aspect particulier déjà ébauché dans une muqueuse normale prémenstruelle, devient très précis dans la métrose hyperplasique déciduiforme, mais il s'accroît encore d'une manière beaucoup plus importante au début de la grossesse. Les colorations électives du glycogène sont seules capables de différencier les cellules déciduiformes des cellules déciduales, littéralement bourrées de glycogène.

Ainsi, de par les modifications des glandes et du stroma, la muqueuse hyperplasique déciduiforme est comparable à une muqueuse normale prémenstruelle. Elle s'en distingue par son épaisseur considérable et l'intensité de sa différenciation.

Des modifications de même type, mais plus accentuées encore, s'observent dans un type particulier de

dystrophie, « LA METRITE EXFOLLIANTE » dans laquelle les lambeaux se détachent avec expulsion de membranes fibrineuses. (DOUAY).

La DYSMENORRHEE MEMBRANEUSE entre également dans cette classe. La muqueuse se détache en bloc au moment des règles. (DOUAY).

3° Les hyperplasies de transition considérées comme critères de surcharge folliculo-lutéinique

Ce type de muqueuse est souvent rencontré dans les hyperplasies associées à un kyste folliculaire déjà ancien, ou en voie de lutéinisation. (CHOME).

L'aspect d'ensemble est celui d'une hyperplasie de type folliculinique, mais certains caractères des glandes, en particulier leur enroulement, l'irrégularité de leurs contours par endroits festonnés, et l'existence de signes d'activité sécrétoire dans certaines de ses cellules traduisent une influence lutéinique discrète. Le stroma n'est pas modifié.

La comparaison s'impose avec une muqueuse normale parvenue au stade de transition ou au tout début de la phase lutéinique.

Le tableau suivant résume assez bien les caractères essentiels qui opposent les deux principales formes d'HYPERPLASIES HORMONALES.

LES HYPERPLASIES HORMONALES

PAR SURCHARGE FOLLICULINIQUE

PAR SURCHARGE LUTÉINIQUE

L'HYPERPLASIE
GLANDULAIRE KYSTIQUE

LA METRITE DECIDUIFORME

I. — Aspect d'ensemble

— Disparition de toute stratification.

— Prédominance de la prolifération épithéliale.

— Tristratification souvent conservée.

— Prédominance de la différenciation du stroma dans la zone compacte.

II. — Les tubes glanduliformes

De type prolifératif

- Trajet rectiligne,
- Contours arrondis,
- Fréquence de tubes kystiques.

De type différencié

- Trajet spiralé,
- Contours irréguliers festonnés,
- Aspect papillaire.

III. — L'épithélium des tubes

- Mitoses nombreuses,
- Activité sécrétoire nulle.

- Pas de mitoses,
- Activité sécrétoire extrêmement nette.

IV. — Le stroma

- Œdémateux.

- Transformation déciduiforme dans la zone compacte.

ESSAI D'APPLICATION

Nous avons tenté l'adaptation de ces notions théoriques à l'interprétation d'une collection de lames d'hyperplasie que possède le laboratoire d'anatomie pathologique, et tout particulièrement à une série de cas, plus instructifs que nous avons pu suivre dans le service de Monsieur le Professeur LAFFONT.

A côté d'images facilement superposables à l'une des formes décrites, nombre de préparations, examinées sans le secours d'observations cliniques suffisantes, sont restées pour nous d'interprétation difficile en tant que critère d'exploration fonctionnelle génitale.

Les aspects morphologiques sont, en effet, parfois très complexes. Sur une même préparation, il arrive que d'un champ à l'autre on passe d'une muqueuse d'aspect prolifératif à une muqueuse très différenciée, ou d'une hyperplasie de type folliculinique, à un type folliculo-lutéinique, ou lutéinique. Ces préparations posent un problème impossible à résoudre par l'examen histologique seul. Des recherches ultérieures sont nécessaires. Elles devront s'éclairer d'observations cliniques détaillées, de protocoles opératoires précis et complets. Elles devront faire appel à des constatations biologiques telles que les dosages d'hormones, et recourir aussi à l'expérimentation.

Il y aurait enfin pour l'Anatomo-pathologiste un grand intérêt à ce que les fragments prélevés soient fixés non seulement dans le liquide de Bouin, mais aussi dans l'alcool pour la coloration du glycogène et dans le liquide de Zenker pour la coloration des appareils de Golgi.

Dans l'état actuel de nos connaissances, notre impression est qu'il faut ne pas être exclusif.

Dans le vaste cadre des hyperplasies, d'aucunes sont de nature hormonale, secondaires à un trouble ovarien, ou hypophyso-ovarien. Leurs formes histologiques différentes permettent de les considérer comme témoins d'une surcharge folliculinique, d'une surcharge folliculo-lutéinique, ou d'une surcharge lutéinique.

Pour d'autres hyperplasies, l'application des données précédemment exposées, demeure déconcertante. Sans doute, leur mécanisme est-il plus complexe et doit-on invoquer l'action simultanée ou alternée de troubles hormonaux encore mal individualisés, de modifications diverses de la réceptivité utérine, et aussi pensons-nous, de l'inflammation.

Nous avons d'ailleurs la conviction, sans nier l'existence du trouble hormonal, que l'INFLAMMATION est très souvent en cause, d'apparition secondaire, probablement conditionnée par le fait même de la modification structurale qui en serait le point d'appel. Nous réservons au paragraphe de nosologie concernant les métrites, le développement de ce point de vue particulier qui autorise à reconnaître l'existence d'HYPERPLASIES INFLAMMATOIRES.

Chapitre V

Diagnostic différentiel et Nosologie

Le diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre est sujet à de fréquentes erreurs : les unes sont sans gravité, d'autres par contre, peuvent être lourdes de conséquences. Nous aurons en vue les plus fréquentes et nous envisagerons à propos de chacune, les problèmes particuliers de nosologie qu'elles soulèvent.

Une remarque d'ordre général s'impose dès le début à propos des difficultés du diagnostic histologique. Il convient d'en imputer une part prépondérante, à l'insuffisance du matériel d'étude soumis habituellement à l'examen de l'anatomo-pathologiste.

Quatre paragraphes d'inégale importance seront consacrés à l'étude des RAPPORTS ENTRE :

- 1° *Hyperplasie et endomètre normal ;*
 - 2°) *Hyperplasie et métrite (Les hyperplasies inflammatoires) ;*
 - 3°) *Hyperplasie et adénome du corps. (Les hyperplasies adénomatoïdes) ;*
 - 4° *Hyperplasie et cancer du corps. (Les hyperplasies sont-elles de des états précancéreux ?)*
-

I. — HYPERPLASIE ET ENDOMETRE NORMAL

L'erreur a été souvent commise, de porter un diagnostic d'hyperplasie sur une coupe d'endomètre dont l'image était celle d'une *muqueuse normale* parvenue à un stade donné du cycle. HERELL en rapporte de nombreux cas. C'est à propos d'aménorrhée et d'oligoménorrhée que les erreurs ont été faites sur des biopsies de muqueuses prélevées en vue d'exploration fonctionnelle. Il s'agissait en réalité de persistance anormale de muqueuse demeurée à un des stades du cycle menstruel normal. Il classe ainsi ces muqueuses de « phases persistantes du cycle menstruel » en persistances :

- de la phase de prolifération précoce,
- de la phase de prolifération tardive ;
- de la phase de différenciation précoce,
- de la phase de différenciation tardive.

Elles reproduisent exactement l'histologie de la muqueuse normale à ces stades. Le diagnostic de persistance se fait sur la notion de durée qui sépare la date du prélèvement, des dernières règles.

La connaissance de ces états suffit à les bien différencier des hyperplasies. Aux environs de la ménopause cependant certains détails de structure, notamment la présence d'aires kystiques et d'hyperplasie basale pourra en compliquer l'interprétation.

* *

Il arrive quelquefois aussi que l'endomètre prémenstruel, à son maximum de différenciation et d'épaisseur, soit pris pour une muqueuse hyperplasique.

L'erreur est facilement évitable pour qui connaît les caractères de l'hyperplasie. Dans tous les cas il ne faut jamais négliger de se renseigner sur la date des dernières règles.

Enfin il n'est pas jusqu'à la muqueuse de grossesse au début qui puisse prêter à confusion avec une hyperplasie de type déciduiforme.

II. — HYPERPLASIE ET ENDOMETRITE

(Les hyperplasies inflammatoires)

L'endométrite du corps est à tout âge un facteur important de métrorragie. Sans doute l'est-elle plus souvent durant la vie génitale active. Il n'en est pas moins vrai qu'elle doit être mise en cause à la ménopause et aussi, longtemps après la ménopause. LE GALL a insisté sur l'existence de ces *métrites séniles post-ménopausiques*.

Diagnostic différentiel

Dans le vaste cadre des endométrites, seules nous importent, en raison de leur diagnostic histologique délicat avec les hyperplasies glandulaires, celles qui s'accompagnent de réactions épithéliales hyperplasiques : les endométrites hyperplasiques. Elles sont rares.

Les tubes glanduliformes y sont volumineux, plus ou moins distendus, de contours plus ou moins irréguliers et festonnés. La pluristratification de leur épithélium peut se voir. Ainsi les modifications glandulaires sont insuffisantes pour faire le départ entre la métrite et l'hyperplasie. Il faut chercher dans l'étude du stroma, les caractères différentiels :

Dans les métrites vraies, le chorion est constamment infiltré de leucocytes plus ou moins abondants. Les polynucléaires sont généralement les éléments prédominants dans les formes aiguës. Les leucocytes constituent souvent dans les zones périphériques du chorion de petits amas qui peuvent envahir la lumière des glandes.

Cette infiltration leucocytaire constitue-t-elle un argument vraiment suffisant pour affirmer le processus infectieux ?.. La muqueuse normale à la veille des règles est infiltrée de leucocytes. Elle présente même dans sa zone basale des nodules lymphoïdes. La muqueuse hyperplasique elle aussi est le siège d'infiltrations leucocytaires.

Certains faits expérimentaux tendent à prouver l'origine hormonale de cette infiltration leucocytaire.

ZONDEK injecte à des rats de fortes doses longtemps prolongées d'hormone folliculaire et provoque souvent en outre des modifications structurales glandulaires, des infiltrations leucocytaires, et à un degré de plus des pyométries.

On sait d'autre part, qu'au niveau de la mamelle qui subit comme l'endomètre des influences hormonales, « l'infiltration plasmocytaire est souvent d'origine dyshormonale, sans intervention d'un processus infectieux ».

Ainsi l'infiltration leucocytaire perd beaucoup de sa valeur en tant que caractère particulier aux états inflammatoires. Il faudra, tout au moins de l'avis de CORNIL et MOSINGER, qu'elle soit d'une particulière netteté, « d'une certaine abondance, et aussi qu'elle soit constituée en grande part de polynucléaires » pour que l'on puisse mettre en cause l'endométrite.

De même, les réactions endothélio-capillaires notamment l'ectasie vasculaire ont été invoquées en faveur des processus inflammatoires. Nous avons déjà vu la fréquence des lésions vasculaires dans l'hyperplasie.

Enfin un processus de « sclérose atrophique avec transformation collagéo-fibroblastique » de toute l'étendue du chorion doit orienter vers le diagnostic d'endométrite chronique.

Tels sont à peu de chose près, les éléments de diagnostic différentiel que l'on trouve énumérés dans les travaux récents.

A notre avis, deux éventualités sont à considérer : ou bien le diagnostic est facile, c'est le cas des métrites aiguës et subaiguës, ou bien il devient très délicat lorsqu'il s'agit de processus infectieux, d'évolution lente, de date ancienne, souvent même éteints depuis un certain temps. Ce dernier point nous paraît particulièrement intéressant, et l'on peut s'autoriser de cette similitude, pour poser la question du rôle de l'inflammation dans les hyperplasies, et celle de l'existence d'hyperplasies inflammatoires.

Les hyperplasies inflammatoires

Il est entendu que les hyperplasies hormonales produisent aussi bien dans le stroma que dans l'épithélium, des modifications qui sont justement celles que peut déterminer une inflammation de l'endomètre, d'évolution lente. Les caractères distinctifs sont tous sujets à caution. D'où l'on conclut que beaucoup d'états anciennement classés dans les endométrites hyperplasiques ne sont sans doute que des hyperplasies hormonales.

Mais il est curieux de constater que nulle part on ne trouve le problème envisagé dans le sens inverse. Et pourtant, bien des auteurs, MENETRIER, FAVRE et son Ecole, entre autres, se sont attachés à décrire les modifications très particulières que peut entraîner sur une muqueuse quelconque l'action prolongée d'une inflammation torpide.

Plus que les réactions du stroma, susceptibles de disparaître quand s'éteint le processus inflammatoire, les réactions épithéliales de sclérose, sont un sûr

témoin longtemps persistant d'une inflammation ancienne. Ces cicatrices épithéliales qui survivent aux modifications du stroma, sont en particulier : le polymorphisme cellulaire, la transformation adénomatoïde, papillomateuse, la polystratification des épithéliums, la dilatation kystique des tubes glanduliformes. Elles s'identifient de façon troublante avec les modifications décrites dans certaines formes d'hyperplasie.

Pourquoi donc ne pas admettre le rôle de l'inflammation dans la pathogénie des hyperplasies et vouloir tout ramener au trouble hormonale ?

Nous acceptons volontiers la pathogénie hormonale exclusive pour un groupe de faits, encore mal délimité sans doute, et nous reconnaissons l'existence d'un certain nombre d'HYPERPLASIES PUREMENT HORMONALES.

Mais nous avons la conviction que l'inflammation peut également être en cause dans des états hyperplasiques histologiquement semblables. Certes, elle peut être secondaire à un trouble hormonal, l'hyperplasie hormonale première en date, étant le point d'appel d'une irritation chronique. Rien ne s'oppose, aussi bien histologiquement que cliniquement, à l'hypothèse de l'action exclusive ou prépondérante de l'inflammation dans certains cas.

Il existe donc des cas d'*hyperplasies inflammatoires*, et nous ne sommes pas éloignés de penser que ce sont plus particulièrement les formes décrites sous le nom de FORMES ADEMATOIDES, et de FORMES PSEUDO-MALIGNES.

IV. — HYPERPLASIE ET ADENOME DU CORPS

(Les Hyperplasies Adénomatoïdes)

LAFFONT, MONTPELLIER et LAFFARGUE se sont appliqués, dans différentes notes, à montrer combien était exclusif le terme *d'adénome* utilisé par la plupart des auteurs pour désigner un état des glandes du col utérin, d'ailleurs extrêmement fréquent, et qui n'est autre chose qu'une hyperplasie *inflammatoire*, ou plus rarement, hormonale, méritant tout au plus, dans quelques cas, le qualificatif d'adénomatoïde.

En fait, l'adénome vrai des glandes utérines cervicales, est à leur avis, une affection très rare, autant qu'ils en puissent juger de par leur expérience.

Cette notion, qui, à lire les publications toutes récentes, nous paraît en passe d'être admise, mérite d'être introduite dans le domaine des hyperplasies de la muqueuse du corps de l'utérus.

A utiliser des termes « exacts », les discussions gagnent toujours en clarté.

I. — L'ADENOME EN GENERAL

L'adénome n'est pas seulement une formation glandulaire excessive et disproportionnée au regard de ce qu'est à l'état *normal*, le même parenchyme glandulaire. Qu'il soit le développement excessif d'un bourgeon tissulaire dysembryologique, plongé au sein

d'une glande normale, qu'il soit le résultat d'un îlot jusqu'ici normal de cette glande et désormais mis en branle, — à cette notion d'adénome se superpose l'idée d'une tumeur limitée, circonscrite, tendant à s'isoler, « à vivre en égoïste » si l'on peut dire, pour son propre compte. Ainsi, le terme d'adénome est inséparable de cette notion. En ce sens, il évoque automatiquement dans l'esprit de l'anatomo-pathologiste, l'idée d'une masse, d'une masse qui se *sépare* du tissu de voisinage, — alors même qu'il s'agit de plusieurs masses confluentes, tels que les polyadénomes gastriques.

Cet isolement de l'organisme ne le dispense d'ailleurs pas de multiples influences humorales ou extérieures. Mais il lui confère le droit de réagir à ces influences de la façon la plus capricieuse. C'est ainsi qu'il peut garder longtemps ses dimensions immuables, ou, au contraire, pourvu d'un pouvoir de croissance illimité, atteindre des dimensions déconcertantes.

Quelques auteurs ont parlé d'*adénomes diffus*. Ces adénomes diffus sont, pour nous du moins, très discutables. En fait, il s'agit là « d'autre chose ». Tels par exemple, les adénomes brunneriens, et certaines hypertrophies mammaires qui sont de véritables malformations. Telles encore, les prétendues formations adénomateuses des foies cirrhotiques, qui sont des hyperplasies réactionnelles banales, ainsi qu'en présentent si fréquemment les divers parenchymes au cours des remaniements inflammatoires chroniques. Intégrer ces faits dans l'adénome est un abus grandement préjudiciable à la netteté des idées.

Il est bien entendu que les « adénomes vrais », les adénomes néoplasiques, ainsi que les appelle P. MASSON, apparaissent parfois liés, par une série de faits

liminaires, aux hyperplasies inflammatoires les plus caractéristiques. Mais, sans avoir à préjuger de l'identité ou de la pluralité des causes de ces deux états, sans avoir à nier la difficulté d'interprétation à laquelle se heurte l'étude de tel ou tel cas, il nous paraît incorrect actuellement, de placer sur le même plan, ces deux séries de faits. L'adénome ne peut être confondu avec l'hyperplasie plus ou moins adé-matoïde.

Cette notion est désormais acceptée en matière de mamelle par la plupart des pathologistes, encore que la clinique néglige trop souvent encore, d'employer le terme exact, lorsqu'il s'agit pour elle de désigner cette foule d'états hyperplasiques plus ou moins diffus, ou très imparfaitement insulaire qui vraiment sont autre chose, cliniquement et sans nul doute pathogéniquement, que l'adénome vrai ; c'est-à-dire cette petite masse arrondie, parfaitement limitée, sinon toujours énucléable que chacun connaît.

II. — ADENOME DU CORPS UTERIN

Ceci rappelé, que désigne-t-on actuellement sous le terme d'adénome du corps utérin ?

1° Fréquence de l'adénome

Lorsque nous avons eu l'attention attirée sur l'adénome du corps utérin, nous avons été étonnés de n'avoir pas éprouvé, antérieurement le besoin de discuter ce diagnostic. Par la suite, nous n'avons jamais observé de cas d'adénome, du moins de cas qui emportent la conviction, — et cela, dans deux laboratoires particulièrement bien alimentés en matériel gynécologique.

Il est à noter, dans le même ordre d'idée, le peu d'observations personnelles dont disposent ceux qui ont étudié cette question.

Cette rareté en face du nombre impressionnant d'hyperplasie de la muqueuse utérine surprend un peu. A cela, il est sans doute légitime de trouver une raison : l'organisation même des examens histologiques.

Au laboratoire, l'opinion se forme sur un matériel imparfait par sa qualité et par la pénurie de notes qui l'accompagnent. Les produits de curettage reçus sont plus ou moins abondants, et déchiquetés, et c'est le seul renseignement macroscopique.

D'autres fois, il s'agit d'un polype extrait par torsion. Le chirurgien n'a pas jugé utile de compliquer d'un curettage explorateur cette petite intervention, et l'on ne peut comparer les glandes et la muqueuse du polype à celles de l'utérus.

Enfin, et surtout, les parcelles proposées à notre examen ne sont pas pourvues de ce que nous appelons « un état civil » convenable. Bien souvent un renseignement aussi élémentaire que la date des dernières règles n'est même pas donné ; — heureux quand le chirurgien mentionne l'âge de la malade !

Ces réserves faites, il n'en est pas moins vrai que l'adénome du corps utérin, tel que le décrivent les auteurs, est une affection exceptionnelle. Et, si l'on considère le grand nombre de cas d'hyperplasie de la muqueuse utérine, si l'on considère les rapports qui l'unissent aux états dits adénomateux, en face de ce petit nombre d'observations, on est amené à douter de la réalité de ce groupe nosologique, et à penser qu'il a été distrait un peu arbitrairement de l'hyperplasie.

2° Ses aspects macroscopiques

Il est classique de distinguer des formes localisées et des formes diffuses (MOUKAYE, LAPEYRE, RICHE,

GUIBERT et MEYER). Des formes localisées, il conviendrait de distraire les polypes qui ressortissent d'une origine particulière (polypes symptomatiques d'une affection ovarienne, utérine, tumorale, ou infectieuse).

MOULONGUET insiste beaucoup sur cette origine et n'est pas loin de penser que l'adénome localisé, en tant que blastème n'existe pas. Ces tumeurs que rencontrent si souvent les gynécologues sont pédiculées, pendent en battant de cloche, dans le vagin, ou bien apparaissent à travers le col entr'ouvert, quand ils sont prêts d'être accouchés.

De couleur rougeâtre, recouverts souvent d'un enduit purulent, de consistance molle ou au contraire friable, ils sont le plus souvent modifiés par l'œdème et l'infection. Nous n'insistons pas davantage sur leur volume très variable, et sur les diverses formes qu'ils peuvent prendre de ce fait.

a) *Adénome localisé*. — Il existe des formations localisées en saillie sur la muqueuse utérine, le plus souvent non pédiculées, plus ou moins villeuses, molles et non friables, et saignant facilement.

HOFMEIER, MENGE, MEYER, KELLER, etc., décrivent chez la femme âgée un adénome corporéal localisé, assez particulier, qu'ils appellent l'adénome polypeux de la matrone. Ces tumeurs tendent à se pédiculer, mais conservent toujours une large base d'implantation, et leur tranche de section est différente de celle de la muqueuse environnante. Elle est parsemée de petites cavités kystiques, lui donnant un aspect aréolaire. Ces sortes de nodosités sont gélatineuses et non friables comme les simples polypes. Ces formations ne nous paraissent pas différer essentiellement des adénomes précédemment décrits.

b) *Adénome diffus.* — La notion d'adénome diffus a séduit beaucoup d'auteurs. La muqueuse utérine est tout entière adénomateuse. La prolifération de la muqueuse du corps utérin s'arrête d'une façon assez précise à l'orifice cervical interne et se signale par son extrême intensité. La surface en est irrégulière, villeuse, tomenteuse, mollasse et succulente, non friable, à l'inverse du cancer.

En définitive, macroscopiquement, dans la cavité du corps utérin, on trouve des polypes ou des formations exubérantes localisées ou diffuses, que beaucoup d'auteurs rangent dans les adénomatoses.

3° Ses aspects microscopiques

A ces états correspondent des images histologiques très variables.

a) *L'adénome corporéal polypeux de la matrone* contient un stroma cytogène dense, avec des foyers d'infiltrats leucocytaires.

Les glandes très nombreuses sont irrégulières, donnant lieu à des « formations excessivement bizarres (KELLER), comme on ne le voit jamais dans une muqueuse corporéale normale. Elles tendent à former de très nombreux microkystes, donnant à cet adénome un « aspect spongieux typique ». La muqueuse utérine voisine, se trouve en état d'atrophie sénile complète.

b) *Polypes utérins.* — Nous n'entreprendrons pas leur description histologique dont nous connaissons la complexité inattendue : stroma œdémateux, scléreux ou en réaction déciduale ; parenchyme glandulaire hyperplasique ou au contraire hypoplasique, siège de modifications métaplasiques les plus diverses qu'il est parfois difficile de distinguer du cancer.

c) *Adénome diffus*. — Le tissu adénomateux qui constitue aussi bien l'adénome diffus que l'adénome localisé, offre à considérer, des images très variables.

Nous nous contenterons d'en rappeler les traits essentiels que l'on trouve souvent séparés.

1) La prolifération glandulaire pour importante qu'elle soit se développe en même temps que le chorion cytogène, et leur rapport réciproque est en général simplement augmenté en faveur du tissu glandulaire.

Les cellules qui ont conservé leur structure typique possèdent encore leur fouet central et leur centrosome. MOUKAYE distingue dans cette prolifération un type prémenstruel et un type post-menstruel.

Cet adénome pourrait prendre un type décidual : prolifération excessive des épithéliums glandulaires qui donnent un aspect papillaire à la coupe ; sécrétion abondante de mucus, présence de grandes cellules du type décidual dans le chorion.

2) Il n'existe pas de chorion cytogène proprement dit. Les glandes sont multipliées à l'extrême et tassées les unes contre les autres. Le stroma fibrillaire est réduit à sa plus simple expression ; les vitrées des glandes voisines sont souvent adossées (RICHE et GUYBERT, et l'on observe la production de nombreuses papilles intra-glandulaires.

Les cellules sont cubiques, aplaties, en mitoses fréquentes. On observe des revêtements pluristratifiés et plus rarement des phénomènes de métaplasie malpighienne.

Cette prolifération diffuse est essentiellement exophytique, mais elle peut, sans que l'on puisse parler de malignité, envahir le muscle dans sa profondeur et le dissocier plus ou moins.

En un mot, d'après les auteurs, on doit distinguer d'une part, les modifications adénomateuses de la muqueuse utérine, du type MOUKAYE, avec équilibre conservé du stroma et des glandes, et au demeurant, très typiques d'allure, — d'autre part, des états où la rupture complète de cet équilibre, donne à l'image histologique, un aspect si atypique qu'il est difficile de le comparer à une muqueuse utérine.

III. — L'HYPERPLASIE ET L'ADÉNOME

S'il en est ainsi, quel lien unit l'hyperplasie à l'adénome du corps utérin, ou plutôt quelle différence profonde les sépare pour justifier la création de deux cadres si différents dans l'étude de cette muqueuse?

Nous croyons pouvoir dire que dans la grande majorité des cas :

— l'adénome utérin tel qu'il est décrit n'est pas un adénome au sens propre histo-biologique du terme.

— il n'est qu'une forme évolutive particulière de l'hyperplasie.

1° L'adénome utérin tel qu'il est décrit n'est pas un adénome au sens propre du mot

L'adénome localisé a des limites floues, se développe sur une muqueuse par ailleurs atteinte, n'est pas circonscrit, et ne vit pas d'une vie autonome. Pour beaucoup d'auteurs, dont LECENE et MOULONGUET, il est difficile de le séparer des polypes symptomatiques. Ces tumeurs pour une raison qui n'est pas toujours claire, se développent aux dépens d'une muqueuse déjà altérée, et ne peuvent s'en séparer.

Quant à l'adénome de la matrone, il ne paraît pas être une affection bien différente de la précédente, l'aspect un peu particulier que lui confèrent les cir-

constances étiologiques de son évolution, l'aspect anatomique de ses glandes n'est pas suffisant pour entraîner la création d'un cadre nosologique différent du précédent.

Si encore l'aspect circonscrit des lésions précédentes peut à la rigueur justifier un terme évoquant l'idée clinique d'une tumeur, tout s'oppose à la dénomination d'adénome diffus. Un « adénome » n'est pas « diffus » pas plus qu'il n'est « malin ».

L'antinomie que comporte ces termes suffit à condamner ce qu'ils prétendent désigner. Du point de vue de la pathologie générale, cette prolifération diffuse, expression d'une réaction morbide de la muqueuse dans sa totalité, ne peut être considérée comme un blastème vrai.

2° L'adénome tel qu'il est décrit n'est qu'une forme évolutive particulière de l'hyperplasie

Les faits invoqués par les auteurs pour séparer l'adénome de l'hyperplasie ne sont pas très précis. À vrai dire, les rapports entre les deux affections n'ont pas été recherchés avec rigueur. Le terme est admis de plano, et semble devoir se passer de justification.

Pour RICHE, GUYBERT, FAVREAU, VITRAC, l'épaisseur inaccoutumée, gigantesque de cette prolifération la retransche de l'hyperplasie. L'argument n'est pas suffisant. Nous savons à quelles dimensions peuvent prétendre les hyperplasies inflammatoires.

Du point de vue histologique existe-t-il des différences profondes ?

a) Le groupe d'adénomes déciduaux, type MUKAYE est-il justifié ?

Leur opinion est peu défendable et peu défendue. Il faut remarquer que l'identification des cellules dé-

ciduales n'a pas été rigoureusement faite (absence de coloration élective du glycogène). Si ces cellules ne sont pas vraiment déciduales, si ce ne sont que des cellules conjonctives ayant subi une transformation déciduiforme, il faut ranger ces états à côté des autres proliférations diffuses. Si ce sont vraiment des cellules déciduales, il semble que s'accusent au contraire les ressemblances de ces formations avec la muqueuse utérine normale, et il devient inutile de les distraire des hyperplasies.

b) Dans l'ensemble, la rupture profonde de l'équilibre entre le stroma et le tissu glandulaire, semble l'observation fondamentale qui milite en faveur du processus blastomateux.

Ces arguments ne sont pas suffisants.

Nous avons vu dans les hyperplasies, des îlots profonds du métabolisme cellulaire qui entraîne une certaine atypie et un grand polymorphisme des cellules épithéliales.

On peut enfin observer, au cours de l'hyperplasie des glandes recouvertes de cellules polystratifiées.

Ces lésions parcellaires dont la tendance évolutive est l'extension à l'ensemble de la muqueuse persistent depuis plusieurs mois ou bien desquamment par fragments incomplets au cours des cycles menstruels troublés.

Ainsi, à partir d'une hyperplasie de la muqueuse se constitue un état adénomatoïde qui consacre le triomphe du processus morbide.

EN CONCLUSION :

Il n'est pas dans notre intention de nier l'existence de l'adénome du corps utérin. Sans doute en existe-t-il quelques cas indubitables, mais ils sont rares. A notre

avis, un grand nombre d'observations, retrouvées dans la littérature décrites sous le vocable d'adénome du corps, et particulièrement d'adénome diffus, ne sont que des états *hyperplasiques de l'endomètre*, à forme plus ou moins adénomatoïde.

IV. — HYPERPLASIE ET CANCER DU CORPS

L'Hyperplasie est-elle un état précancéreux ?

Les rapports histologiques entre cancer et hyperplasie de la muqueuse utérine, posent deux questions assez différentes, celle de leur diagnostic différentiel, et celle des états précancéreux de l'endomètre.

Si le diagnostic est facile pour tout histologiste averti, entre un adéno-carcinome caractérisé, et une hyperplasie classique, il en va tout autrement dans d'autres cas.

En effet, certaines formes, tout en conservant nettement et franchement leur caractère de malignité, paraissent se rapprocher des lésions bénignes, et en particulier des hyperplasies. L'hyperplasie d'autre part, lésion essentiellement bénigne, est susceptible de présenter les lésions d'allure pseudo-maligne, très voisines du cancer. On conçoit qu'il soit délicat de les séparer de certains cancers « adénoïdes ».

Cette similitude entre les cas limites des deux affections est une des nombreuses raisons qui ont fait soupçonner la possibilité de la transformation cancéreuse des hyperplasies. La question des états précancéreux de la muqueuse du corps, est très complexe. Nous la traiterons en second rang, en faisant valoir, et en discutant les différents arguments invoqués par les auteurs qui ont condamné ou soutenu la nature précancéreuse de l'hyperplasie.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE HYPERPLASIE ET CANCER

Les cancers du corps affectent trois formes principales : les épithéliomas atypiques, les épithéliomas glanduliformes, et les épithéliomas adénoïdes.

1° Les diagnostics faciles

Nous laissons de côté le diagnostic avec les formes atypiques. Il ne présente aucune difficulté.

Par contre on peut rencontrer des épithéliomas glandulaires assez bien différenciés dont le diagnostic est parfois malaisé. Mais, malgré les ressemblances possibles, l'interprétation de ces coupes est de façon générale, assez facile. La plupart des auteurs se range à cet avis. MOULONGUET, LECÈNE, QUÉNU, NOVAK, ont particulièrement insisté sur ce point.

La seule difficulté dans une pareille éventualité ne peut venir que de l'insuffisance des fragments prélevés, de l'absence de muscle et de la mauvaise orientation de la coupe. C'est le cas des débris de curettage.

2° Les diagnostics difficiles

Les difficultés du diagnostic sont réelles lorsqu'il s'agit de *l'épithélioma adénoïde* de MASSON, ou *Adénome malin des Allemands*. Elles le sont d'autant que certaines hyperplasies peuvent présenter des aspects quelque peu atypique, pseudo-malins dont l'interprétation demande une certaine expérience de ces faits.

a) *Les cancers adénoïdes du corps.*

Ce sont des formes essentiellement exophytiques. L'envahissement du muscle ne se fait qu'à une phase avancée. La prolifération cellulaire n'y est pas anarchique ; les monstruosité ne s'y observent guère.

Aussi, en l'absence de l'envahissement diffus du muscle, doit-on se contenter souvent de l'étude cytologique, des rapports des éléments endométriaux entre eux, de leur déséquilibre excessif, et l'accord se fait difficilement sur le diagnostic de cancer. Il est même curieux de voir ces formes manifestement malignes associées à des lésions hyperplasiques typiques de la basale, et à de l'endométriase, lésions pourtant essentiellement bénignes.

b) *Les hyperplasies d'allure atypique.* — Certaines formes d'hyperplasies par leurs caractères structuraux et cytologiques peuvent en imposer pour un processus malin.

L'INTENSITE DU DESEQUILIBRE EPITHELIO-CONJONCTIF peut devenir telle dans les formes adénomatoïdes hyperplasiques, qu'elle peut autoriser une suspicion de cancer. Mais l'absence de tout autre signe de malignité doit faire maintenir le diagnostic de lésion bénigne. L'évolution a toujours confirmé cette façon de voir.

LA PRESENCE DE MITOSES EN GRAND NOMBRE ne doit pas forcément plaider en faveur d'un processus malin. Les mitoses existent déjà en grand nombre dans une muqueuse normale à la phase proliférative, et de façon courante dans les hyperplasies.

LES VEGETATIONS PAPILLAIRES OU PSEUDO-PAPILLAIRES intra-kystiques peuvent en imposer pour un cancer surtout si elles sont revêtues d'un épithélium multistratifié semé de mitoses. Là encore, la conservation de la basale, l'absence d'atypie cellulaire font pencher pour l'hyperplasie.

LA PLURISTRATIFICATION DE L'EPITHELIUM DE SURFACE révélée par la présence de lambeaux malpighiens ou paramalpighiens dans les dé-

bris corporéaux de curettage doit faire envisager la possibilité de la variété malpighienne exceptionnelle du cancer du corps. La connaissance de telles métaplasies au cours de processus bénins suffit à redresser le diagnostic.

LA PLURISTRATIFICATION DE L'ÉPITHÉLIUM DES GLANDES s'observe assez fréquemment dans l'hyperplasie. Les cellules sont cylindriques ou cubiques. Une coupe tangentielle de cet épithélium pluristratifié peut donner un aspect de boyau plein épithélial, qui peut simuler le cancer, d'autant qu'il est le siège de mitoses. La conservation de la basale, l'absence d'atypie cellulaire, l'espacement des boyaux, leur alternance avec des tubes hyperplasiques, sont autant de raisons qui font pencher pour un processus bénin.

LA METAPLASIE MALPIGHIENNE DES COUCHES GLANDULAIRES est très rare dans l'hyperplasie. Comme celle de l'épithélium de revêtement, elle s'observe par îlots plus ou moins volumineux. Ces formations ont été décrites par HUNZIKER, ENGELHORN, POLANO, ASCHEIM, SCHILLER et R. MEYER. Considérées comme cancroïdes par HUNZIKER, ou carcinoides, de telles formations guérissent par simple curettage (R. MEYER, HINTZE).

Ce sont ces différentes lésions suspectes que les Américains englobent sous le nom de « *borderline lesions* ». Il faut une très grande expérience de la question, dans ces cas, pour affirmer la bénignité ou la malignité. HINTZE cite vingt-quatre cas, dans lesquels l'atypie était telle que beaucoup l'auraient considérée comme maligne. Traités par curettage, ces vingt-quatre cas ont guéri.

L'âge, dans de tels cas, n'est pas un facteur plus particulièrement favorable au cancer. NOVACK et YUI

ont remarqué sur 804 cas, que l'hyperplasie n'est pas rare longtemps après la ménopause (quarante cas).

Cette similitude entre deux lésions très différentes quant à leur pronostic, est une des raisons qui ont pu faire soupçonner la transformation possible des hyperplasies en cancer, et poser ainsi la question de leur nature précancéreuse.

L'HYPERPLASIE DE L'ENDOMETRE EST-ELLE UN ETAT PRECANCEREUX ?

Avant d'entreprendre le développement de cette hypothèse, il est bon de s'entendre sur la valeur du terme « d'état précancéreux ». Si l'état précancéreux est défini comme un état qui nécessairement doit dégénérer et devenir cancéreux, ou doit se retrouver dans tous les cas à l'origine du cancer, il ne fait aucun doute que l'hyperplasie n'entre pas dans ce cadre.

LECLERC donne, des états cancéreux, une définition anatomique, et une définition clinique, qui toutes deux nous apparaissent trop rigides. « Du point de vue anatomique, le terme d'état précancéreux est un mot malheureux, il laisse entendre que les lésions sont sur le point de se transformer, de lésions bénignes qu'elles étaient, en malignes. Or, du point de vue morphologique, il n'y a qu'une seule alternative : ou une lésion est cancéreuse, ou elle ne l'est pas. Il n'existe pas de lésions plus ou moins cancéreuses. Du point de vue clinique, un état précancéreux par définition, devrait habituellement se transformer en néoplasme véritable ; les états de passage devraient avoir été constatés fréquemment. »

A nos yeux, la seule question qui puisse se poser, est de savoir si l'hyperplasie constitue ou non, un *terrain favorable* à l'éclosion et l'évolution de l'adénocarcinome.

Avant de répondre à cette question, il convient de passer en revue les différents arguments invoqués par les auteurs dans un sens ou dans l'autre. Ce sont :

(1) — *la similitude morphologique et biologique entre certaines formes d'hyperplasie et de cancer ;*

(2) — *la transformation en cancer d'état hyperplasique de l'endomètre ;*

(3) — *la coexistence d'hyperplasie et de cancer sur une même préparation, avec tous les termes de passage ;*

(4) — *l'hypothèse d'une origine hormonale commune ;*

(5) — *l'existence de faits similaires dans la pathologie du col utérin, et de la mamelle.*

1° La similitude entre certaines formes d'hyperplasie et de cancer

Outre la similitude morphologique déjà exposée, TAYLOR fait valoir la similitude biologique des deux affections en cause. « L'association fréquente de l'hyperplasie de l'endomètre avec l'adénomyose ou avec l'invasion de la musculature par la muqueuse, et la tendance de la maladie à récidiver après curettage, peuvent être interprétées comme des représentations en miniature des deux principales caractéristiques de la malignité, l'infiltration et la récurrence ».

2° La transformation de l'hyperplasie en cancer

Cette transformation a été observée par l'examen de curettages successifs pratiqués chez le même sujet. TAYLOR en rapporte l'existence dans six cas au moins. « Encore, de pareils cas ne doivent-ils être interprétés qu'avec de grandes réserves, à cause du manque de précision dans l'emploi du terme d'hyper-

plasie, et de la possibilité d'un cancer passé inaperçu, mais existant au moment de la première intervention ». Les deux seuls exemples de transformation apparente de cancer qu'il relève sur 85 cas d'hyperplasie, sont passibles de cette critique.

VON SZATHMARY et SCHROEDER ont observé un cas de dégénérescence cancéreuse d'une hyperplasie secondaire à un folliculome ovarien.

GASNE dans son travail sur les états précancéreux de la muqueuse du corps, rapporte une observation au moins, qui paraît assez démonstrative.

Dans le même ordre d'idée, on a pu dans les antécédents de femmes atteintes de cancer du corps, retrouver l'existence de lésions bénignes de type hyperplasique. TAYLOR en rapporte quelques cas. Sur 122 observations de cancer deux avaient de façon certaine, présenté des hyperplasies contrôlées par curettage biopsique ; chez quatre autres, de par leur histoire on pouvait suspecter fortement l'existence d'une hyperplasie antérieure ; huit autres avaient été considérées comme atteintes d'affection bénigne, cliniquement et sur le vu d'examen biopsique, et plus tard avaient évolué vers le cancer ; trois cas enfin où l'on put démontrer secondairement l'existence d'une tumeur maligne méconnue au premier examen.

Mais en admettant même l'existence de cas très rares où l'on puisse affirmer le passage de l'hyperplasie au cancer, il faut considérer que les hyperplasies de l'endomètre demeurent en grande majorité des affections essentiellement bénignes, qui, après curettages faits pour suspicion de cancer, n'ont jamais dégénéré.

FAURE et FORGUES avaient insisté sur l'évolution bénigne des métrites séniles.

BUTAND suit vingt-trois malades atteintes d'hémorragies par métrite après la ménopause, PICARD vingt-neuf, curettées pour hémorragies de la ménopause; aucune n'a présenté de la dégénérescence épithéliomateuse.

Dans 1.641 cas de curettage analysés par ROSENSTEIN le diagnostic d'hyperplasie fut fait bien des fois ; ultérieurement le diagnostic s'est toujours révélé exact ; il n'y a jamais eu de cancer constaté par la suite.

MOULONGUET écrit : « l'hyperplasie muqueuse, lésion non néoplasique, mais dystrophique, n'est pas souvent l'origine d'une cancérisation. Lésion mal connue encore dans sa pathogénie, mais parfaitement définie au point de vue histologique, elle montre très rarement des aspects d'évolution maligne ; LECÈNE en possédait seulement deux ou trois observations ».

La pratique de chaque jour confirme ces quelques statistiques. Les cas où l'on a pu suivre l'évolution d'un cancer sur une hyperplasie restent exceptionnels et toujours sujets à caution.

3° La coexistence d'hyperplasie et de cancer

L'association d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre dans le même utérus a été rapportée par différents auteurs.

On peut voir le cancer se développer sur une muqueuse hyperplasique, tels deux cas de R. MEYER où le cancer était enchassé comme un œuf dans une muqueuse hyperplasique.

MOULONGUET cite de telles coïncidences, et établit pour ces cas une relation de cause à effet.

On observe quelquefois mais rarement des cancers évoluant sur des hyperplasies endophytiques ou des endométriomes.

A l'inverse des cas précédents, où le cancer semble greffé sur une hyperplasie diffuse, les observations sont plus nombreuses où l'on observe en bordure d'un cancer nettement caractérisé, des lésions de type hyperplasique.

TAYLOR sur 122 observations de cancer relate quinze fois l'association d'hyperplasie.

NOVAK et YUI, sur une série de 104 adéno-carcinomes trouvent vingt-cinq fois l'association d'hyperplasie. La grande majorité de ces cancers était post-ménopausique. Ils en concluent que l'hyperplasie survenue après la ménopause, et plus spécialement la dysfonction endocrinienne qui en est responsable doit fortement prédisposer au développement de l'adéno-carcinome.

Il est en effet relativement fréquent de trouver en bordure d'un cancer du corps des lésions hyperplasiques présentant toutes les transitions entre l'endomètre normal et le cancer. GASNE dans sa thèse en donne un bel exemple. NOVAK et YUI ont observé aussi tous les degrés de transition entre l'aspect bénin et l'aspect malin.

L'interprétation de ces faits peut être très différente. Certains comme NOVAK et YUI n'y voient qu'une coïncidence entre deux affections particulièrement fréquentes. D'autres veulent absolument considérer l'état hyperplasique de l'endomètre comme un terrain favorable au cancer. C'est l'opinion de GASNE. NOVAK et YUI seraient disposés à l'admettre mais seulement après la ménopause. Enfin, il est à se demander si beaucoup plus fréquemment les lésions hyperplasiques ne sont pas simplement la conséquence d'une irritation de voisinage due au cancer lui-même ou à ses produits toxiques.

4° L'hypothèse d'une origine hormonale commune

Un certain nombre de faits plaident en faveur d'une pathogénie hormonale possible des néoplasies utérines.

L'administration prolongée de fortes doses de folliculine a déterminé chez l'animal des hyperplasies de l'endomètre, des fibromatoses et des états d'endométriose (WITHERSPOON, LACASSAGNE, PIERSON, FREUD et DE JONGH, SEITZT, MOENCH). Jamais de pareilles expériences n'ont entraîné la production de cancer utérin expérimental.

L'action cancérogène de la folliculine a été démontrée par LACASSAGNE. Il a reproduit chez la souris des adéno-carcinomes du sein par injections massives et prolongées de folliculine.

La similitude entre les hydro-carbures cancérigènes et les hormones, de par leur constitution chimique a été invoquée.

Enfin NOVAK et YUI posent la question du mode d'action des hormones. La stimulation persistante par l'œstrine dans certains cas d'hyperplasie post-ménopausique agit-elle uniquement à la façon d'une irritation chronique, ou bien ses effets carcinogènes sont-ils plus directs et fondamentaux ?... Il semble, à la lumière des travaux récents, que la deuxième éventualité soit la vraie.

5° L'existence de faits similaires dans la pathologie du col et de la mamelle

L'analogie du problème avec celui de la mamelle et du col apporte-t-elle quelque lumière ?... La transformation cancéreuse des hyperplasies mammaires diffuses type maladie de Reclus est aujourd'hui admise. Des faits similaires s'observent au niveau du

col et dans ces trois domaines, col, corps et mamelle, le même rôle possible des hormones ovariennes est suspecté. D'autre part, les possibilités carcinogènes des hormones œstrogènes tendent de plus en plus à être admises. C'est donc là un argument d'une certaine valeur en faveur de l'hypothèse de la nature précancéreuse possible des hyperplasies en général.

L'INTERPRETATION DE CES FAITS

MOULONGUET et LECÈNE qui font une nette différence entre l'adénome et l'hyperplasie admettent que l'adénome constitue un état précancéreux, alors que l'hyperplasie simple se transforme en cancer de façon tout à fait exceptionnelle.

GASNE décrit sous le nom d'état précancéreux des états hyperplasiques plus ou moins atypiques qu'il classe en quatre groupes selon la pénétration musculaire, le déséquilibre épithélio-conjonctif plus ou moins important, la pluristratification de l'épithélium glandulaire. Aucune de ces observations ne constitue vraiment une preuve d'existence de véritables états précancéreux. A notre avis, certains de ces états étiquetés pré-cancéreux sont des cancers authentiques, d'autres des hyperplasies simples ou des réactions hyperplasiques au voisinage de cancer.

TAYLOR après avoir exposé la similitude morphologique et biologique des deux états, la possibilité de transformation, la coexistence, avec les grandes réserves d'interprétation qu'elles nécessitent et enfin les relations cliniques, conclut ainsi : « Qu'au point de vue pratique il faille considérer l'hyperplasie comme un état pré-cancéreux et la traiter comme telle, ceci reste une question ouverte. Néanmoins, quand l'hyperplasie est particulièrement marquée, qu'elle présente des signes douteux et surtout qu'elle est post-

ménopausique, elle doit être considérée avec la même suspicion que les formes diffuses d'hyperplasie de l'épithélium mammaire. Une dose adéquate de radium sera indiquée ».

NOVAK et YUI après avoir longtemps cru que le facteur coïncidence était suffisant à expliquer la co-existence de ces deux lésions, reviennent sur cette opinion et sont disposés à admettre une relation de cause à effet. Revenant sur les différents arguments cités plus haut ils concluent : « L'hyperplasie est à classer comme une lésion pré-cancéreuse, dans le sens d'une lésion prédisposante à un adéno-carcinome ultérieur ». En outre, la stérilisation leur semble insuffisante car à la ménopause l'ovaire semble n'être pas la seule source de folliculine et sa seule destruction ne saurait suffire.

Cependant ces deux auteurs distinguent l'hyperplasie de la femme jeune, « qui n'est pas seulement bénigne du point de vue histologique, mais qui n'a pas d'influence prédisposante apparente dans la cancérisation. Par contre la persistance post-ménopausique ne serait pas sans relation avec la présence du type post-ménopausique de l'adéno-carcinome ».

LECLERC après avoir donné des états pré-cancéreux les définitions anatomique et clinique déjà citées, et se plaçant surtout sur le plan pathogénique, conclut : « En somme, ni au point de vue anatomique ni au point de vue clinique, la notion d'état pré-cancéreux n'apporte une lumière sur l'origine de l'hyperplasie ».

Avec MM. LAFFONT et MONTPELLIER nous pensons que l'état hyperplasique, par le déséquilibre tissulaire qui en est l'expression, par l'irritation chronique de l'endomètre ainsi modifié, mérite de retenir l'attention sur son évolution.

A considérer tous les faits exposés précédemment, la possibilité de la transformation cancéreuse de l'hyperplasie nous apparaît très vraisemblable. Et c'est à priori, l'observation courante de faits similaires de pathologie générale, qui nous paraît confirmer cette notion théorique. Il est en effet admis, entre autre, de considérer comme « états précancéreux » les cervicites hyperplasiques, métaplasiques ou leucoplasiques. (LAFFONT, MONTPELLIER, LAFFARGUES), les hyperplasies mammaires, les tumeurs villeuses du rectum, les adénomes thyroïdiens...

Par la suite, l'examen attentif des différents arguments montre l'existence, rare sans doute, mais effective et bien observée par des auteurs compétents, de faits qui semblent probants.

Cependant, à notre avis, la question de la nature précancéreuse des hyperplasies est plus complexe. Elle ne peut se poser sans faire quelques distinctions dans le groupe vaste et disparate des hyperplasies. Sans être formel il nous semble que la séparation s'impose entre les hyperplasies hormonales et les hyperplasies réactionnelles inflammatoires.

LES HYPERPLASIES HORMONALES sont des états précancéreux dans la mesure où l'hyperfolliculiniémie peut être considérée comme cancérigène, ce qui est encore hypothétique.

LES HYPERPLASIES INFLAMMATOIRES, par contre, de par les constatations classiques de pathologie générale, paraissent constituer le terrain précancéreux par excellence. Elles entrent en effet

dans le cadre général des irritations chroniques épithéliales de nature inflammatoire, et nous savons, à la suite des travaux de MÉNÉTRIER, quelle part revient à l'irritation chronique locale, dans la prédisposition au cancer.

Certes, la distinction entre ces deux états est bien théorique. Ses conséquences seraient, en thérapeutique, pour les hyperplasies hormonales la suppression ou la correction du trouble ovarien ; pour les hyperplasies inflammatoires la suppression de la lésion.

En pratique cette séparation n'est pas toujours facile. Il n'empêche cependant quelle est possible dans certain cas. De toute façon, il ne faut pas perdre de vue que l'hyperplasie est une tumeur essentiellement bénigne, qui ne comporte pratiquement de dangers de cancérisation que si elle est abandonnée à son évolution naturelle, sans traitement. Sa suppression simple associée à la correction hormonale causale quand elle existe, suffit à mettre à l'abri d'une évolution maligne.

Conclusions

1°) L'interprétation pathogénique des hyperplasies de l'endomètre a été différente suivant les époques. Durant une première période, l'accord est unanime sur sa nature inflammatoire. A mesure que sont mieux connues les corrélations entre l'endomètre et l'ovaire, la théorie inflammatoire perd du terrain. Puis, au cours de ces dernières années, les acquisitions décisives d'endocrinologie sexuelle apportent à la théorie hormonale une confirmation, valable tout au moins pour un certain nombre d'hyperplasies que nous groupons sous le nom d'*hyperplasies hormonales* par opposition aux *hyperplasies inflammatoires* dont l'existence ne peut être niée.

2°) L'intervention du *facteur hormonal* dans la genèse des hyperplasies est amplement prouvée par l'observation de faits expérimentaux, de faits anatomo-cliniques et biologiques. Nous attirons particulièrement l'attention sur la valeur en tant que critères d'exploration fonctionnelle génitale, des différentes formes d'hyperplasies hormonales que nous classons en :

1°) Hyperplasies traduisant la *surcharge folliculinaire*, dont le type est l'*hyperplasie glandulaire kystique* que conditionne la présence dans l'ovaire d'un follicule persistant, d'un kyste folliculinaire, ou d'une tumeur de la granulosa.

2°) Hyperplasies traduisant la *surcharge lutéinique* dont le type est la *métrite déciduiforme* qui accompagne les kystes du corps jaune ou les corps jaunes persistants.

3°) Hyperplasies traduisant la *surcharge folliculo-lutéinique*, associées à l'existence dans l'ovaire d'un

kyste folliculinique vieilli ou lutéïnisé, ou encore celle d'une tumeur de la granulosa présentant des zones de lutéïnisation.

3°) Cependant, la *théorie hormonale* ne nous semble pas applicable à la totalité des hyperplasies. A la lumière des travaux de MÉNÉTRIER, de FAVRE et de son école, nous pensons qu'histologiquement, rien ne s'oppose à la notion d'*hyperplasie inflammatoire*. L'inflammation peut être seule en cause ou surajoutée au trouble hormonal causal. Nous sommes portés à croire que les formes adénomatoïdes et pseudo-malignes d'hyperplasie sont plus particulièrement à ranger dans ce cadre.

4°) La délimitation nosologique des *adénomes du corps* nous paraît très confuse à la lecture des faits publiés. Après avoir défini notre conception des adénomes, nous sommes amenés à conclure à leur extrême rareté. Un grand nombre d'observations classées sous ce vocable concerne, à notre avis, des hyperplasie plus ou moins adénomatoïdes.

5°) La séparation entre cancer et hyperplasie est particulièrement difficile à l'examen des débris de curettage, du fait de la similitude histologique entre les cancers adénoïdes et certaines formes très atypiques d'hyperplasie.

Les hyperplasies sont en elles-mêmes des lésions essentiellement bénignes, et la question des « *états précancéreux* » ne peut se poser à leur sujet que dans le sens de « lésion considérée comme un terrain favorable à l'éclosion du cancer ». Aux hyperplasies hormonales, dont la cancérisation, liée sans doute à l'état d'hyperfolliculinémie, est encore très douteuse, nous opposons les hyperplasies inflammatoires qui nous paraissent constituer le terrain précancéreux par excellence.

Bibliographie

A

- ALLEN (E.) — A clinical and experimental study of endometriosis. *Am. Journ. Obst. Gyn.* 1933, 26, p. 803, 814.
- ALLEN (E.) — Further experiments with an ovarian hormone in the ovariectomized adult monkey, *Macacus Rhesus*, especially the degenerative phase of the experimental menstrual cycle. *Am. J. Anat.* 1928, 42, p. 467-487.
- ALLEN (E.) Réactions of immature monkeys to injections of ovarian hormone. *Journal Of Morphology*, 1928, 46, p. 479, in *Endocr.*, 1930, 14, p. 45.
- ALLEN (E.) — The ovarian follicular hormone : a study of variation in pig, cow and human ovaries. *Proc. Soc. Biol.*, 1926, 23, p. 383-387.
- ALLEN (E.), REYNOLDS. — Physiologie du Corps jaune. *Am. J. Obst. Gyn.* 1936 (septembre), 30, p. 309-318.
- ARNAL. — Contribution à l'étude de l'utérus sénile. *Thèse Paris*, 1905.
- ASCHEIM. — Difficultés du diagnostic histologique des transformations bénignes et malignes de la muqueuse du corps de l'utérus. *Revue Franç. Gyn. Obst.* juin 1938.

B

- BABES. — Zur Aetiologie des uterinen Schleimbauthyperplasie. *A. Gyn.* 1924, 122, p. 448-468.
- BANIECKI. — Schwangerschaftypophyse und ovarioihormon. *A. Gyn.* 1928, 134, p. 693-702.
- BARDOU. — Adénome végétant du corps utérin. *Sud. Méd. et Chir.* 15 avril 1925.
- BARRERAS. — Contribution à l'étude des métrites déciduiformes. *Thèse Paris*, 1933.
- BARTHELMEZ. — Histological studies of the menstruating mucous membranes of the human uterus. *Carnegie Institut, Contribution to Embryology*, 142, 1933, 24, p. 141-186.
- BARTHELMEZ. — The human utérine mucous membrane during menstruation. *Am. J. Obst.* 1931, 21, p. 623-643.

- BEKMAN. — Hyperplasia and hypertrophy of the uterine mucosa. *Arch. Fur. Gyn.* 1929, 13, p. 519-535.
- BECLERE (Cl.) — Pathogénie et traitement des hémorragies dites de la ménopause. *Presse Méd.* 1934, 42, p. 1485-1487.
- BECLERE (Cl.) — Les véritables hémorragies de la ménopause. *VIII^e Congrès de l'Ass. Obst. Gyn. Langue Française, Octobre 1933, Presse Méd.* 1933, 85.
- BECLERE (Cl.) — Les métrorragies mono-symptomatiques chez la femme jeune. *Bull. Obst. Gyn.* 1934, 23, p. 688-694.
- BERARD. — Métrorragie sénile par métrite hypertrophique. *Bull. Soc. Chir. Lyon*, 1923.
- BLAIR. — Hyperplasie de l'endomètre entité clinique. *Canad. Méd. Am. Journal* 1931, 35, p. 603-609.
- BOIVER et BAMFORTH. — Polype œdémateux d'un type rare se produisant dans le corps utérin. *Obst. Gyn. Of Brit. Empire* 1936, p. 109-113.
- BOUILLY. — Les métrorragies d'origine ovariennes. *Gynécologie* 1899, 11, 97-110, 200-217.
- BRENNECKE. — Zur Aetiologie der Endometritis fungosa speziell der Chronisshen hyperplasienden endometritis olshauser's. *A. Gyn.* 1882, 20, p. 455-586.
- BREIPHOHL. — Présence de glycogène dans l'hyperplasie glandulaire kystique. *Zentr. Fur. Gyn.* 1936, 60, p. 1481, 1485.
- BREIPHOHL. — Etude de l'endomètre après la ménopause dans le but de déterminer les causes des hémorragies post-ménopausiques. *Zentr. fur. Gyn.* 1935, 59, p. 1998-2003.
- BRINDEAU. HINGLAIS H. et HINGLAIS M. — Contribution à l'étude quantitative des hormones préhyphysaires à action génitale dans les humeurs de la femme enceinte. *Presse Méd.* 1933, 35, p. 705.
- BROCQ et CHABRUT. — A propos du curettage explorateur comme moyen de diagnostic des métrorragies chez les femmes âgées. *La Médecine* 11, p. 286, Avril 1930.
- BULLIARD et DOUAY. — Recherches des hormones ovariennes dans la métrite déciduiforme. *Bull. Obst. Gyn.* 1932, 21, p. 85-91.
- BURCH. — Diagnosis of Hyperplasia. *Surg. Gyn. Obst.* 1936, 62, 373-376.

- BURCH and BURCH. — Endometrial hyperplasia. A Review of experimental work. *Am. J. Obst.* 1933, 25, p. 826-833.
- BURCH, PHELPS and WOLFE. — Endométrial hyperplasia. *Arch. Path.* 1934, 27, p. 799-826.
- BURCH, WOLFE and CUNNIGHAM. — Experiments on endometrial hyperplasia. *Endocr.* 1932, 16, p. 541-546.
- BURCH, WILLIAM, WOLF, CUNNIGHAM. — The hypophyseal-ovarian relationship. Quantitative studies with special reference to hyperplasia of the endometrium. *J. Am. Med. Ass.* 1931, 97, 1859-1861.
- BURCH, WILLIAM and CUNNIGHAM. — Experimental studies on the etiology of endometrial hyperplasia. *Surg. Gyn.* 1931, 53, p. 338-345.
- BUTAUD P.-J. — Les métrorragies après la ménopause. Leur valeur symptomatique. *Thèse Paris*, 1933.
- BUTTNER und WIENERT. — Dauerbrunst und Follikelpersistenz. *Arch. für Gyn.* 1935, 159, p. 64-83.

C

- CASTAN. — Les métrorragies des jeunes filles. *Thèse Paris*, 1933.
- CAUSSE. — Du curettage explorateur dans le cancer du corps. *Thèse Toulon*, 1932.
- CLAUBERG. — Les régulations hormonales. *Baillière et fils, édit. Paris*, 1937.
- CLAUBERG. — Zur Physiologie und pathologie der Sexualhormone, im besonderen des hormons des corpus luteum. II. Die artifizielle sexuacyclus am uterus des kastrierten reifen kanichens. *Zent Gyn.* 1931, 55, p. 459-470.
- COLOMBANI. — Adénome bénin du type décidual du corps utérin. *Thèse Paris*, 1926.
- CHOME. — Les dystrophies acquises de l'utérus. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Supplément* 1938.
- CORNIL. — The relation between menstruation and ovulation in the monkey, its possible significance for man. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1927, 89, p. 89-1838.
- CORNIL et MOSINGER. — Classification anatomique des métrorragies hyperplasiques. *Soc. Anat. de Paris, Mai* 1933.
- CORNIL ET MOSINGER. — Essai sur la délimitation anatomique du cadre des métroses hyperplasiques. *Marseille Médical*, 5 juillet 1933.

- CORNIL ET MOSINGER. — Un nouveau chapitre de la pathologie correlative. Les métroses. *Synthèse* 1935.
- CORNIL ET ESCARAS. — L'influence des hormones gonadotropes dans l'évolution des tumeurs malignes. *Médecine* 35, p. 8.
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. *Masson et Cie, éditeurs, Paris*, 1928.
- COTTE. — Traitement des ménorragies d'origine ovarienne par la folliculine. *Presse Méd.* 1928, 36, p. 181-183.
- COTTE. — Mécanisme physiologique de certaines métrorragies d'origine ovarienne. *Soc. Chir. Lyon*, 1927, 30 juin *Presse Méd.* 1927 (3 juillet).
- COTTE. — Instrumentation pour prélèvements de fragments de muqueuse utérine et vaginale en vue de leur exploration cyto-hormonale. *Gyn. Obst.* 1938 (mars), p. 210.
- COTTE et PALLOT. — Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystiques. *Cr. Sté. Biologie* 1928, 99, 72.
- COTTE et PALLOT. — Influence du corps jaune sur le cycle oestrien. *Cr. Sté Biologie*, 1928, 9, 69.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. *Réunion plénière Sté Biol.* 1931, p. 107.
- COURRIER. — Rapport présenté aux journées médicales de Paris internationales, 1937.
- CULLEN. — The cancer of uterus. *New York D. Appleton and C^o*, 1900.

D

- DOUAY. — Les métrites. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Supplément*, 1938.
- DAMM. — Traitement de l'hyperplasie avec du sang de femme enceinte. *Zentr. fur Gynak.* 1935, 59, p. 914-917.
- DAMM. — Untersuchungen über Veranderungen in der Uterusschleimhaut bei Uberdosierung mi Follikelhormon. *Act. Obstet.* 1935, 15, p. 58-67.
- DEELMAN. — Histopathologie de la muqueuse utérine. 1 vol. (*Georg. Thieme, édit., Leipzig*, 1933).
- DEAUNEAU. — Contribution à l'étude des métrites décidui-formes. *Thèse Paris*, 1930.
- DOLERIS. — Métrites et fausses métrites. 1 vol. *Maloine, édit., Paris*, 1902.

E

- EMERY. — Changes in the ovary and the estrus cycle following the removal of one ovary in albino rats. *Physio. Zool.*, 1931, 4, p. 101-110.

F

- FLUHMAN. — Hyperplasia of the endometrium and the hormones of the anterior hypophysis and the ovaries. *Surg. Gyn. Obst.* 1931, 52, p. 51-63.
- FLUHMAN and HOFFMAN. — Effect of large doses of oestrin on the human menstrual cycle. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 1935, 29, p. 308.
- FORGUES et MASSABEAU. — Les métrorragies de la ménopause. Métrorragies ovariennes. *Presse Méd.* 1912, 20, p. 793-795.
- FRANCK. — The role of the female sex hormone. *J. Am. Med. Ass.*, 1931, 97, p. 1852-1857.
- FRANCK, GOLDBERGER, SALMON, FRIEDMAN. — Significance of oestrogenic factor in tumors and tissues of the human female. *Proc. oc. Biol.*, 1935, 32, p. 1665.

G

- GARDNER. — Hypertrophie of the endometrium. *J. Am. Med. Ass.*, 1915, 64, p. 1831-1834.
- GASNE. — Les états précancéreux de la muqueuse du corps utérin. *Thèse Paris*, 1932.
- GEIST. — Absence of corpora lutea in a case of atypical hemorrhage. *J. Am. Med. Ass.* 1922, 78, p. 1185-1186.
- GIORNELLI. — Influence della fillicolina e del siero di sangue di gravida sulle neoformazione eterotrope endometridi sperimentali. *Riv. Ginec.*, 1933, 15, p. 650-698.
- GOECKE. — Aspects cliniques de l'hyperplasie glandulaire. *Zentralb. für Gynak.*, 1935, 59, p. 788-794.
- GORECKI. — *Thèse Paris*, 1935.
- GUILHAUMON. — Contribution à l'étude de l'adénome diffus et bénin du corps de l'utérus. *Thèse Montpellier*, 1932.
- GRAVES. — Some observations on the etiology of dysfunctional uterine bleeding. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1930, 20, p. 500-518.

H

- HAMANT, CORNIL, MOSINGER. — Epithelioma wolffien bilatéral avec endométriose tubaire et hyperplasie de la muqueuse utérine. Réaction sarcomatoïde du chorion. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1929, p. 432.
- HAMANT, CORNIL, MOSINGER. — Le folliculome de l'ovaire et ses résultantes : réactions histo-physiologiques. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1929, p. 147.
- HARTMAN. — Time of ovulation in the menstrual cycle. *Anatom. Record*, 1932, 52, 14.
- HERELL. — Growth and regeneration of tissue in the fallopian tubes following the administration of extract of the anterior pituitary gland. *Anat. Rec.*, 1934, 59, p. 47-67.
- HERELL, BROEDERS. — Histological studies of endometrium during various phases of menstrual cycle. *Surg. Gyn. Obst.*, 1935, décembre 1935.
- HISAW. — Relation of the follicular and corpus luteum hormones in the production of progestational proliferation of the rabbit's uterus. *Am. Journ. Physiol.*, 1936, 92, p. 574-582.
- HISAW. — The physiology of menstruation in Macacus Rhesus monkeys. Influence of follicular and corpus luteum of anterior pituitary extracts. *Am. Journ. Obst. Gyn.* 1935, 29, p. 638-659.
- HITSCHMANN, ADLER. — Der Bau der Uterus schleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung des Menstruations. *Monatsh. f. Geburtsh. u. Gyn.*, 1908, 27, 1.
- HOFBAUER. — Concerning the etiology of hyperplasia of the endometrium. *Surg. Gyn. Obst.*, 1931, 52, p. 222.
- HOFBAUER. — Hyperplasia endometrii pituitaria. *Zentralbl. f. Gyn.*, 1930, 54, p. 2669.
- HOFFMANN. — Biopsy specimen of the endometrium. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1934, 27, p. 616.
- HOON. — Contribution à l'étude de l'hormonologie gynécologique *Thèse Paris*, 1936.
- HORRENBERGER. — Contribution à l'étude du follicule ovarien et du corps jaune chez la femme. *Thèse Montbourg*, 1927.

I

- IMBERT, MOSINGER, HAIMOVICI. — Les métrorragies ménopausiques et post-ménopausiques. 1 Vol. Baillière, Paris.
- IVERSEN, JOERGENSEN. — Hyperplasie glandulaire kystique chez l'animal. Réaction de l'endomètre aux fortes doses de folliculine et de lutéine. *Lyon Chirurg.*, 1936, 33, p. 410-432.

J

- JAMES, LEARY. — Changements de forme des glandes utérines pendant le cycle menstruel. *Surg. Gyn. Obst.*, 1928, febr.
- JEFFCOATE. — Endometriosis as a manifestation of ovarian dysfunction. *Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1934, 41, p. 684-707.
- JUMGHAUS. — Réaction de l'utérus aux extraits d'hypophyse postérieure en présence d'hyperplasie glandulaire kystique. *Zentralbl. fur Gyn.*, 1935, 59, p. 1760-1763.
- DE JOSSELIN DE JONG. — Relation entre l'épithélium et le tissu connectif dans l'endomètre. *Schweiz Med. Wchnschr.*, 1935, 65, p. 197-200.

K

- KAUFMANN. — Umwandlung des uterus-schleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atropischen Stadium in das secretorischen Funktion durch Ovarialhormon. *Zentralbl. fur Gyn.*, 1932, 56, p. 2058-2061.
- KAUFMANN. — Echte menstruelle Blutung bei kastrierten Frauen nach Zufuhr von Follikel-und corpus luteum Hormon. *Klin. Woch.*, 1933, 12, p. 217-218.
- KELLER, BURGER. — Les adénomes du corps utérin des matrones. *La Gyn.*, 1937, janv.
- KING. — Endometrial hyperplasia its relation to endocrine dysfunction. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1933, 26, p. 582-587.
- KING and KING. — Effect of thelin on immatur guinea pig. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, p. 1060-1063.
- KJANGAARD. — Hyperplasie glandulo-kystique. *Thèse Copenhagen*, 1912.

- KLINKENBERG. — Ueber die Sexualhormonalen Vorgänge beim Menstruations Cyclus und bei pathologischen Blutungen. *Klin. Woch.*, 1935, 14, p. 1057-1061.
- KLINGLER and BURCH. — Section in obtaining endometrial biopsies. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1932, 99, p. 559-560.
- KREISS et RIGAULT. — Lésions conjonctives en du grillage collagène de l'endomètre dans les métroragies. *Gyn. Obst.*, 1930, 21.

L

- LACASSAGNE. — Modifications de l'endomètre de la souris sous l'action de l'administration de folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, p. 1156-1158.
- LACASSAGNE. — Modifications progressives de la structure du conduit tubo-utérin chez la lapine soumise à partir de la naissance à des injections répétées d'oestrone. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, p. 685.
- LACASSAGNE. — Un cancer d'origine, l'adéno-carcinome mammaire de la souris. *Paris Méd.*, 1935, 25, p. 233-240.
- LAFFARGUES. — Classification histologique des Ecto cervicites. *Thèse Alger*, 1936.
- LAFFONT, MONTPELLIER ET LAFFARGUE. A propos des prétendus adénomes du col utérin. Métrite glandulaire, hyperplasique, adénomatoïde. *Gyn. et Obst.*, T. 32, n° 5, nov. 1935.
- LAFFONT, MONTPELLIER et LAFFARGUE. — Leucoplasie du col utérin. *Société de Médecine d'Alger, séance du 20 mars 1936, in Algérie Médicale, mai 1936*, p. 303.
- LAFFONT, MONTPELLIER et LAFFARGUE. — Etats métoplasiques et hyperplasiques du col utérin. *Gyn. et Obst.* T. 34, n° 1, juillet 1936.
- LAHM. — Zur frage der post-klimateruschen Blutungen bei Ovarial karzinom und Adenom der Matrone. *Zentralbl. fur Gynak.*, 1927, 51, p. 2743-2746.
- LAMY. — Des métroragies chez les jeunes filles à l'époque de la puberté. *Thèse Nancy*, 1896.
- LAPEYRE. — A propos des adénomes du corps de l'utérus. *Paris Méd.*, 1936, janv., p. 36-42.
- LAWSON TAIT. — Removal of normal ovaries. *Brit. Med. Journ.*, 1879, 1, p. 813-814.

- LECLERC. — Diagnostic du cancer du corps, en particulier avec les métrites. *Thèse Lyon*, 1934-35.
- LIEBOW. — Adénome papillaire du corps de l'utérus. *Kale Journ. Biol. Med.*, 1936, p. 355-357.
- LIPSCHUTZ. — Hyperplasie expérimentale de l'endomètre avec prolifération atypique de l'épithélium utérin après des interventions ovariennes. *Gyn. Obst.*, 1937, nov. p. 408.

M

- MAC CLELLAN, PHELPS, and BURCH. — Endometrial studies. *Endocrinology*, 1935, 19, p. 321-328.
- MACK. — Interprétation histologique de l'hyperplasie de la muqueuse utérine d'après 200 cas. *Zentralbl. fur Gyn.*, 1929, 17 août.
- MASSON (P.). — Diagnostics de laboratoire. Vol. 2 : *Tumeurs, Diagnostics histologiques*.
- MAZER et ZIZERMAN. — Pseudo-menstruation in the human female. *Am. Journ. Sur.* 1932, 18, p. 332-336.
- MEYER (R.). — Pathologische Hypertriphie der Uterusschleimhaut im Gefolge von Ovarialtumoren, insbesondere in der Menopause. *Zentralbl. fur Gyn.*, 1925, 49, p. 1662-1667.
- MEYER (R.). — Die pathologische Anatomie der Gebärmutter. Handbush der speziellen pathologischen Anatomie und Pathologie. *Henke Lubarsch*, 1930, t. 7, I, part.
- MORICARD (R.). — Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. *Thèse Paris*, 1934.
- MORICARD (R.). — Exploration fonctionnelle de l'appareil génital féminin. *Les explorations fonctionnelles*. Noël Fiessinger Masson, 1937, p. 361.
- MORICARD (R.). — Exploration fonctionnelle de l'appareil génital féminin. *Rev. Fra. Gyn.*, 1936, 31, p. 740-747.
- MOUKAYE. — Adénome bénin du corps utérin de type décidal. *Gyn. Obst.*, t. 3, 1921, n° 4.
- MOULONGUET. — Les métrorragies après la ménopause causées par des tumeurs et les kystes de l'ovaire. Le phénomène de la réactivation utérine sénile d'origine ovarienne. *Gyn. Obst.*, 1924, 9, p. 493-511.
- MOULONGUET. — Les diagnostics anatomo-cliniques de Paul Lecène, recueillis par ses élèves. Appareil génital de la femme, 2^e partie. 1 Vol., Masson, édit., 1932.

MOULONGUET et GASNE. — Diagnostic anatomo-pathologique entre les hyperplasies et les néoplasies de la muqueuse utérine. Application à la clinique gynécologique. *An. d'Anat. Pathol.*, 1934, juillet, p. 736.

N

- NELATON. — *Gaz. des Hôpitaux*, 1853, n° 17.
- NEUSTAEDTER. — Production of active endometrium in human castrate. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1935, 29, p. 680-685.
- NEUMANN. — Traitement des hyperplasies kystiques à forme hémorragique par l'injection quotidienne de 10 à 20 U.L. de lutéine. *Méd. Klin.*, 1937, 6, 5 févr.
- NICOLAU. — Contribution à l'étude des métrorragies de la ménopause. Métrorragies d'origine ovarienne. *Thèse Montpellier*, 1912-13.
- NOVAK. — Relation entre l'hyperplasie de l'endomètre et les métrorragies dites fonctionnelles. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1920, 75, p. 292-297.
- NOVAK. — The treatment of functional uterine hemorrhage. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1926, 86, p. 1105-1107.
- NOVAK. — Diagnostic anatomopathologique du cancer du col et du corps. Différenciation d'avec les lésions inflammatoires pseudo-malignes. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, 1929, octobre.
- NOVAK. — Section-curet apparatus for endometrial biopsy. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1935, 104, p. 1497.
- NOVAK and MARTZLOFF. — Hyperplasia of the endometrium. A clinical and pathological study. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1924, 8, p. 385-411.
- NOVAK and YUI. — Relation of hyperplasia to adenocarcinoma of uterus. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1936, 32, p. 674-698.

P

- PARKES. — Experimental hyperplasia. *Lancet*, 1935, 1, p. 485-486.
- PAYNE. — The clinical significance of endometrial hyperplasia. *Am. Journ. Obst. Gyn.* 1937, 34, p. 762.
- PETTIT. — Diagnostic histologique des curettages utérins. *Thèse Paris*, 1901.

- PICARD. — Fréquence du cancer du corps chez la femme jeune. *Thèse Paris*, 1934.
- PIERSON. — Experimentelle Eizengung von Uterusgeschewulssen bei Kaninchen durch Ovarialhormone. *Z. Krebsf.* 1934, 41, 43-118, 41, 123-138.
- PREVOT. — Les hémorragies génitales à l'âge de la ménopause. *Thèse Bordeaux* 1934-35.
- PROUST, MORICARD, RODIER. — De l'élévation du taux de l'hormone antéhypophysaire dans les urines dans les cas de métrorragies d'origine ovarienne. *Gyn. Obst.* 1935, 31, p. 1-7.

R

- RANDALL. — Endometrial biopsy. *Proced. Stas. Meet. Mayo Clinic.*, 1935, 10, p. 143-144.
- RECAMIER. — *Union Med. de Paris*, 1850, 1-8 juin.
- RICHE, GUIBERT, FAZOT et LONJON. — Un cas d'adénome diffus bénin du corps de l'utérus. *Soc. Sc. Med. Biol. Montpellier*, 1931, 19 juin.
- RICHELOT. — Chirurgie de l'utérus. *Paris, Douin*, 1902.
- ROBERTSON, MADDUX et ALLEN. — Ovarian hormone effects in ovariectomised monkeys. *Endocrinology*, 1930, 14, p. 77.
- ROCK et BARTLETT. — Biopsy studies of human endometrium criteria of dating and information about amenorrhea menorrhagia and times of ovulation. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1937, 108, p. 2022-2028.

S

- SEITZ. — Contribution à la pathogénie des méno et métrorragies. *Arch. f. Gyn. nak. vol. CXVI.*
- SHAW. — Irregular uterine hemorrhage. *Journ. Obst.* 1929 36 p. 1-69.
- SIEBKE. — Ergebnisse von Mengenbestimmungen on Sexualhormons. *Zentr. fur Gynak.*, 1929, 53, p. 2450-62.
- SIMONNET. — Rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. *Thèse Paris*, 1936.
- SIMONNET et BRANDWEIN. — Rapport entre les troubles menstruels et l'état fonctionnel ovarien. *Presse Méd.*, 1935, 43, p. 1233-1235.

- SIMPSON et BURCH. — Production expérimentale de l'hyperplasie glandulaire kystique de l'endomètre par des substances oestrogènes de l'urine de femme enceinte. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1935, 32, p. 1570-1571.
- SIREDEY. — Les métrorragies des jeunes filles. *Gyn.* 1925, XXIV.
- SMITH and SMITH. — Studies on the urinary excretion of the special reference to the effect on luteinising hormon and progestin. *Am. Journ. Physio.*, p. 98-578.
- RUGE. — Etiologie et anatomie de l'endométrite. *Zeitschr. fur Gebur und Gynak.*, vol. 5.
- SCHICKELE et KELLER. — L'hyperplasie glandulaire de la muqueuse utérine. Ses relations avec les hemorrhagies utérines. *Arch. fur Gynak.*, vol. XCV.
- SCHMCKEL. — Zur frage des Gutarsykeit der papillome der corpus uteri. *Zentr. fur Gyn.*, 1927, 51, p. 2187.
- SHROEDER. — Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Endometrium. *Arch. fur Gynak.*, 1912, 98, p. 81-135.
- SCHROEDER. — Anatomische Studies zur normalen und pathologischen Physiologie der Menstruationzyklus. *Arch. fur Gynak.*, 1915, 104-27.
- SCHROEDER. — Die Pathogenie der Meno und besonden der Metrorrhagien. *Arch. fur Gynak.*, 1919, 110, p. 633-658.
- SCHROEDER, KESSLER, TIETZE. — Die Pathologischen gynaekologischen Bleinungen. *Zentralbl. fur Gynak.*, 1919 57, p. 11-57.
- SCHROEDER und GOERBIG. — Ueber substanzen die das Genitale Wirksam Zum Wachstumanregen. *Zeitschr. f. Gebur. Gynak.*, 1921, 83, p. 764-786.
- SCHUSCHIANA. — Ergebnisse von Mengenbestimmergen der sexualhormons. *Zentralbl. fur Gynak.*, 1936, 54, p. 1934-1936.
- SEGUY. — Métrorragies polyhormonales. *Médecine* 1932, 13, p. 277-281.
- SPIVACK. — The histopathology of the uterus in relation to the so called essential or idiopathic uterine bleeding. *Surg. Gyn. Obst.* 1932, 54, p. 733-742.
- SOMMER. — Révision clinique de 24 cas de métrite hyperpalsique. *Zentralbl. fur Gyn.*, 1929, sept.

- SZARKA. — Recherches expérimentales concernant l'action de très grosses doses de folliculine sur la muqueuse utérine humaine. *Arch. fur Gynak.*, 1937, 156, p. 325-328.
- SZYMANOWICZ. — Observation sur les conditions de la prolifération des glandes utérines chez les femme. *Gyn. Obst.*, t. V, 1932.

T

- TAYLOR. — Hyperplasie de l'endomètre et cancer du corps. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1932, 22, p. 309.
- TAYLOR. — Le pronostic du cancer gynécologique. Etude clinique et anatomo-pathologique. *Am. Journ. of Cancer*, 1931, 15, n° 4, p. 2517-2562.
- TIETZE. — La persistance folliculaire avec hyperplasie glandulaire de l'endomètre et les relations anatomo-pathologiques expérimentales et génétiques. *Ztschr. f. Geburts. u. Gyn.*, 1934, 79, p. 108.
- TIETZE. — La persistance folliculaire avec hyperplasie glandulaire de l'endomètre du point de vue clinique et anatomique. *Arch. f. Gynak.*, 1933, 155, p. 525-564.
- TURPAULT. — Traitement médical des hyperplasies génitales en dehors de la grossesse et des tumeurs. *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 1935, 30, p. 473-528.
- TRAUT et KUDER. — Irregular shedding and irregular ripening of the endometrium. *Surg. Gyn. Obst.*, 1935, 61, p. 145.

V

- VARANGOT. — Les tumeurs de la granulosa. *Thèse Paris*, 1937.
- VITRAC. — Adénome papillaire et végétant de la muqueuse utérine. *Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, 1921, 42, p. 353.

W

- WERNER and COLLIER. — The effect of theelin injection on the castrated women. *Journ. Am. Med As.*, 1933, 100, p. 633-640.

- WERNER and COLIER. — Production of endometrial growth in castrated women. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1933, 101, p. 1466.
- WILSON and ELDEN. — Traitement of hyperplasia by progesterone. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1936, 32, p. 194-200.
- WINDER. — Hémorragie fonctionnelle. *Tri-Strae Med. ; Journ.*, 1936, t. VIII, p. 1043-1144.
- WITHERSPOON. — The estrogenic principle, the commune etiological factor of endometrial hyperplasia, uterine fibroids and endometriomas. *Surg. Gyn. Obst.*, 1935, 11, 61, p. 743.
- WITHERSPONN. — The interrelationship between ovarian follicle cyst, hyperplasia of the endometrium and fibromyomata. *urg. Gyn. Obst.* 1933, 56, p. 1026.
- WOLFE, CAMPBELL, BURCH. — Production of experimental endometrial hyperplasia. *Proc. Soc. Biol.*, 1932, 29, p. 1263.

Y

- YOUNG. — Hémorragie utérine d'origine ovarienne (compre-
nant une discussion sur la physiologie et la pathologie du
corps jaune). *Trans. of the Edinburg, Obst., Soc.*, 38, 1913.

Z

- ZONDEK. — The effect of long, continued, large doses of follicle hormone repor the uterus of the Rat. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1937, juin, p. 979.
- ZUKERMANN and MORSE. — The experimental production of excessive endometrial hyperplasia. *Surg. Gyn. Obst.*, 1935, 61, july, p. 15.
- ZUKERMANN. — Hyperplasie endométriale kystique du singe rhésus. *Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1937, 44, p. 494-499.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. — PLAN	17
CHAPITRE I. — <i>Historique.</i> — L'évolution des idées dans la conception pathogénique des hyper- plasies	23
CHAPITRE II. — <i>L'endomètre normal</i>	31
1° Rappel d'histo-physiologie	33
2° <i>L'exploration cyto-hormonale</i> —	51
CHAPITRE III. — <i>Anatomie pathologique</i>	57
1° L'étude analytique des lésions....	65
2° Les formes histologiques	82
CHAPITRE IV. — <i>Le facteur hormonal dans les hyperpla-</i> <i>sies de l'endomètre</i> (les hyperplasies hormonales)	89
1° Les arguments expérimentaux....	93
2° Les arguments anatomo-cliniques et biologiques	105
3° La classification physio-pathologi- que des hyperplasies hormonales..	115
CHAPITRE V. — <i>Diagnostic différentiel et Nosologie</i>	123
1° Hyperplasie et Endomètre normal.	128
2° Hyperplasie et Endométrite. — Les Hyperplasies inflammatoires	129
3° Hyperplasie et Adénome du corps. — Les Hyperplasies adénomatoïdes.	133
4° Hyperplasie et Cancer du corps. — Les états précancéreux	145
CONCLUSIONS	159
BIBLIOGRAPHIE	163

VU :

Le Président de thèse,

Signé : A. LAFFONT.

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Signé : E. LEBLANC.

VU et permis d'imprimer.

Alger, le 16 juin 1938.

POUR LE RECTEUR :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

Signé : CHAUVEAU.

